

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. November 2005 (03.11.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/103002 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 213/00**

Leo [DE/DE]; Georg-Schinbain-Str. 221, 88400 Biberach (DE). **LOTZ, Ralf, R., H.** [DE/DE]; Schluesslerstr. 28, 88433 Schemmerhofen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/003685

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. April 2005 (08.04.2005)

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 017 934.4 14. April 2004 (14.04.2004) DE

(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) **Anmelder** (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von DE, US): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(71) **Anmelder** (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder** (nur für US): **STENKAMP, Dirk** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 8, 88400 Biberach (DE). **MUELLER, Stephan, Georg** [DE/DE]; Maelzerstrasse 13, 88447 Warthausen (DE). **LUSTENBERGER, Philipp** [CH/DE]; Maelzerstrasse 8, 88447 Warthausen (DE). **LEHMANN-LINTZ, Thorsten** [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsenhausen (DE). **ROTH, Gerald, Jürgen** [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE). **RUDOLF, Klaus** [DE/DE]; Oeschweg 11, 88447 Warthausen (DE). **SCHINDLER, Marcus** [DE/DE]; Bonifaz-Locher-Weg 6, 88400 Biberach (DE). **THOMAS,**

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** NOVEL ALKYNE COMPOUNDS WITH AN MCH-ANTAGONISTIC ACTION AND MEDICAMENTS COMPRISING SAID COMPOUNDS

(54) **Bezeichnung:** NEUE ALKIN-VERBINDUNGEN MIT MCH-ANTAGONISTISCHER WIRKUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) **Abstract:** The invention relates to individual alkyne compounds with an antagonistic action against the MCH-receptor. Said compounds are suitable for producing medicaments for the treatment of metabolic disorders and/or eating disorders, in particular adiposity and diabetes.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft einzelne Alkin-Verbindungen mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, die sich zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas und Diabetes, eignen.



WO 2005/103002 A2

Neue Alkin-Verbindungen mit MCH-antagonistischer Wirkung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Alkin-Verbindungen, deren physiologisch
verträglichen Salze und deren Verwendung als MCH-Antagonisten sowie deren Verwendung
zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von
Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in
10 einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist. Ein weiterer Gegenstand
dieser Erfindung betrifft die Verwendung einer erfindungsgemäßen Verbindung zur
Beeinflussung des Essverhaltens sowie zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum
Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers. Ferner sind
Zusammensetzungen und Arzneimittel, jeweils enthaltend eine erfindungsgemäße
Verbindung, sowie Verfahren zu deren Herstellung Gegenstand dieser Erfindung.

15

Hintergrund der Erfindung

Die Aufnahme von Nahrung und deren Umsetzung im Körper spielt für alle Lebewesen eine
existentielle Rolle im Leben. Daher führen Abweichungen bei der Aufnahme und Umsetzung
der Nahrung in der Regel zu Störungen und auch Krankheiten. Die Veränderung der
20 menschlichen Lebens- und Ernährungsgewohnheiten, insbesondere in Industrieländern, hat
in den letzten Jahrzehnten die Entstehung krankhaften Übergewichtes („Fettsucht“,
Adipositas oder auch Obesitas genannt) begünstigt. Adipositas führt bei den Betroffenen
unmittelbar zu einer Einschränkung der Mobilität und einer Verminderung der Lebensqualität.
Erschwerend kommt hinzu, dass Adipositas oft weitere Krankheiten zur Folge hat, wie
25 beispielsweise Diabetes, Dyslipidaemie, Bluthochdruck, Arteriosklerose und koronare
Herzerkrankungen. Darüber hinaus führt alleine das hohe Körpergewicht zu einer verstärkten
Belastung des Stütz- und Bewegungsapparates, was zu chronischen Beschwerden und
Krankheiten, wie Arthritis oder Osteoarthritis, führen kann. Somit stellt Adipositas ein
schwerwiegendes gesundheitliches Problem für die Gesellschaft dar.

30

Der Begriff Adipositas bezeichnet einen Überschuss an Fettgewebe im Körper. In diesem
Zusammenhang ist Adipositas grundsätzlich als jeglicher erhöhter Grad an Körperfettgehalt
zu sehen, der zu einem gesundheitlichen Risiko führt. Es existiert keine scharfe Abtrennung
zwischen Normalgewichtigen und an Adipositas leidenden Individuen, jedoch steigt das mit
35 Adipositas einhergehende gesundheitliche Risiko wahrscheinlich kontinuierlich mit
zunehmender Fettleibigkeit an. Aus Gründen der Vereinfachung werden im Zusammenhang

- 2 -

mit der vorliegenden Erfindung vorzugsweise die Individuen mit einem Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, oberhalb des Wertes 25, insbesondere oberhalb 30, als an Adipositas leidend betrachtet.

5

Abgesehen von körperlicher Aktivität und Ernährungsumstellung existiert derzeit keine überzeugende Behandlungsmöglichkeit zur effektiven Reduzierung des Körpergewichts. Da Adipositas jedoch einen hohen Risikofaktor bei der Entstehung ernsthafter und sogar lebensbedrohlicher Erkrankungen darstellt, ist es umso wichtiger, pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Adipositas bereit zu stellen. Ein in neuester Zeit vorgeschlagener Ansatz ist der therapeutische Einsatz von MCH-Antagonisten (u.a. WO 01/21577, WO 01/82925).

10

15

Melanin-konzentrierendes Hormon (melanin-concentrating hormone, MCH) ist ein zyklisches Neuropeptid bestehend aus 19 Aminosäuren. Es wird in Säugetieren vorwiegend im Hypothalamus synthetisiert und erreicht von dort weitere Gehirnregionen über die Projektionen hypothalamischer Neurone. Seine biologische Aktivität wird im Menschen über zwei unterschiedliche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) aus der Familie Rhodopsin-verwandter GPCRs vermittelt, die MCH-Rezeptoren 1 und 2 (MCH-1R, MCH-2R).

20

Untersuchungen der Funktion von MCH in Tiermodellen ergeben gute Anhaltspunkte für eine Rolle des Peptides bei der Regulation der Energiebilanz, d.h. Veränderung metabolischer Aktivität und Futteraufnahme [1, 2]. Beispielsweise wird nach intraventrikulärer Applikation von MCH bei Ratten die Futteraufnahme im Vergleich zu Kontrolltieren gesteigert. Daneben reagieren transgene Ratten, die mehr MCH produzieren als Kontrolltiere, nach Gabe einer fettreichen Diät mit einer deutlicheren Gewichtssteigerung als Tiere mit nicht experimentell verändertem MCH-Spiegel. Auch konnte festgestellt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Phasen gesteigerten Verlangens nach Futter und der Menge an MCH mRNA im Hypothalamus von Ratten besteht. Von besonderer Aussagekraft bezüglich der Funktion von MCH sind aber Experimente mit MCH „knock out“ Mäusen. Ein Verlust des Neuropeptides führt zu mageren Tieren mit verminderter Fettmasse, die deutlich weniger Nahrung zu sich nehmen als Kontrolltiere.

25

30

35

Die anorektischen Effekte von MCH werden in Nagetieren vermutlich über den $G_{\alpha s}$ -gekoppelten MCH-1R vermittelt [3-6], da im Gegensatz zum Primaten, Frettchen und Hund, bei Nagern bisher kein zweiter MCH Rezeptor nachgewiesen werden konnte. Verlust des

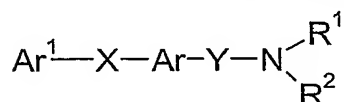
MCH-1R führt bei „knock out“ Mäusen zu einer geringeren Fettmasse, einem erhöhten Energieumsatz und bei fettreicher Diät keine Gewichtssteigerung im Vergleich zu Kontrolltieren. Ein weiterer Hinweis für die Bedeutung des MCH- Systems bei der Regulation der Energiebilanz stammt aus Experimenten mit einem Rezeptor-Antagonisten (SNAP-7941) [3]. In Langzeit-Versuchen verlieren die mit diesem Antagonisten behandelten Tiere deutlich an Gewicht.

Neben seiner anorektischen Wirkung werden mit dem MCH-1R-Antagonisten SNAP-7941 noch weitere anxiolytische und antidepressive Effekte in Verhaltensexperimenten mit Ratten erzielt [3]. Damit liegen deutliche Hinweise vor, dass das MCH-MCH-1R-System nicht nur an der Regulation der Energiebilanz sondern auch der Affektivität beteiligt ist.

Literatur:

1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243-7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670-4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat Med, 2002. **8**(8): p. 825-30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469-77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3240-5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: a novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur J Pharmacol, 2002. **438**(3): p. 129-35.

In der Patentliteratur werden bestimmte Amin-Verbindungen als MCH Antagonisten vorgeschlagen. So werden in der WO 01/21577 (Takeda) Verbindungen der Formel

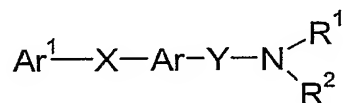


in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X einen Spacer, Y eine Bindung oder einen Spacer, Ar einen aromatischen Ring, der mit einem nicht-aromatischen Ring kondensiert sein kann, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen Heteroring bilden können

- 4 -

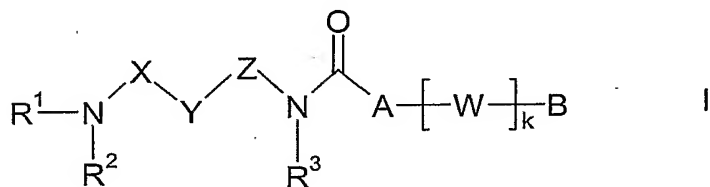
und R² mit Ar auch einen spirocyclischen Ring bilden kann, R zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Adipositas beschrieben.

- 5 Ferner werden in der WO 01/82925 (Takeda) ebenfalls Verbindungen der Formel



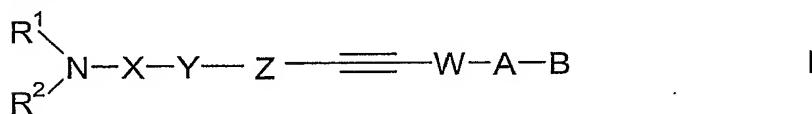
- in der Ar¹ eine cyclische Gruppe, X und Y Spacer-Gruppen, Ar einen gegebenenfalls substituierten kondensierten polycyclischen aromatischen Ring, R¹ und R² unabhängig voneinander H oder eine Kohlenwasserstoff-Gruppe bedeuten, wobei R¹ und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom einen N-haltigen heterocyclischen Ring bilden können und R² zusammen mit dem angrenzenden N-Atom und Y einen N-haltigen Heteroring bilden kann, als MCH-Antagonisten zur Behandlung von u.a. Obesitas beschrieben.

In der WO 2004/024702 werden Carbonsäureamid-Verbindungen der Formel I



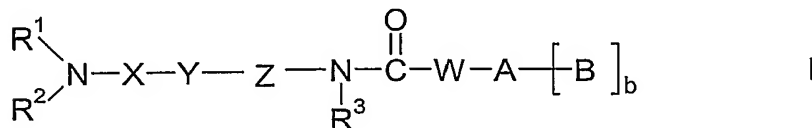
- in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten vorgeschlagen.

In der WO 04/039780 A1 werden Alkin-Verbindungen der Formel I



- in der Y, A und B cyclische Gruppen und X, Z und W Brücken oder Bindungen bedeuten können, als MCH-Antagonisten beschrieben.

In der WO 04/039764 A1 werden Amid-Verbindungen der Formel I



- in der Y, A und B cyclische Gruppen und X eine Alkylen-Brücke, Z eine Brücke oder Bindung bedeuten können und W ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus -CR^{6a}R^{6b}-O-,

- 5 -

$-\text{CR}^{7a}=\text{CR}^{7c}-$, $-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-\text{NR}^8-$, $-\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b}-\text{CR}^{7c}\text{R}^{7d}-$ und $-\text{NR}^8-\text{CR}^{6a}\text{R}^{6b}-$ als MCH-Antagonisten beschrieben.

Aufgabe der Erfindung

- 5 Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Alkin-Verbindungen aufzuzeigen, insbesondere solche, die eine besonders hohe Aktivität als MCH-Antagonisten besitzen. Ebenfalls ist es eine Aufgabe dieser Erfindung, neue Alkin-Verbindungen bereit zu stellen, die es erlauben, dass Essverhalten von Säugetieren zu beeinflussen und insbesondere bei Säugetieren eine Reduzierung des Körpergewichts zu erreichen und/oder
- 10 eine Zunahme des Körpergewichts zu verhindern.

Ferner ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Arzneimittel bereit zu stellen, welche zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang

15 stehen, geeignet sind. Insbesondere liegt dieser Erfindung die Aufgabe zugrunde, Arzneimittel zur Behandlung von metabolischen Störungen, wie Adipositas und/oder Diabetes sowie von mit Adipositas und Diabetes einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, zur Verfügung zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung beziehen sich auf das Aufzeigen von vorteilhaften Verwendungen der erfindungsgemäßen Verbindungen. Ebenfalls

20 eine Aufgabe dieser Erfindung ist es, Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen bereit zu stellen. Weitere Aufgaben der vorliegenden Erfindung ergeben sich für den Fachmann unmittelbar aus den vorhergehenden und nachfolgenden Ausführungen.

Gegenstand der Erfindung

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen ausgewählt aus der Liste bestehend aus

- | Nr. | Name |
|------|---|
| 1.1 | (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin |
| 1.2 | (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amin |
| 1.3 | (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amin |
| 1.4 | 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin |
| 1.5 | 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-((R)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin |
| 1.6 | 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol |
| 1.7 | 1-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-2,2,2-trifluor-ethanol |
| 1.8 | 1-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-2,2,2-trifluor-ethanon |
| 1.9 | (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopentyl-amin |
| 1.10 | (3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol |
| 1.11 | (3R,4S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol |

- 1.12 2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylamino)-2-methyl-propan-1-ol
- 1.13 [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylamino)-cyclopentyl]-methanol
- 2.1 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopropylmethyl-amin
- 2.2 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-dicyclopentyl-amin
- 2.3 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-cyclopropylmethyl-amin
- 2.4 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-cyclopropylmethyl-amin
- 2.5 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-cyclopentylmethyl-amin
- 2.6 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopentylmethyl-amin
- 3.1 2-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amino]-ethanol
- 3.2 3-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amino]-propan-1-ol
- 3.3 3-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amino]-propan-1-ol
- 3.4 2-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amino]-ethanol
- 4.2 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopropylmethyl-amin

- 4.3 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 4.4 1-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-2,2,2-trifluor-ethanol
- 4.5 1-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-2,2,2-trifluor-ethanon
- 4.6 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin
- 4.7 (3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol
- 4.8 (3R,4S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol
- 4.9 8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-3-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 4.10 8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-3-ethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 4.11 exo-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 4.12 endo-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 4.13 (R)-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylamino)-propan-1-ol
- 4.14 2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylamino)-2-methyl-propan-1-ol
- 4.15 [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylamino)-cyclopentyl]-methanol

- 5.1 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-cyclopropylmethyl-amin
- 6.1 3-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amino]-propan-1-ol
- 7.2 2-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin
- 7.3 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 7.4 8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 7.5 [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol
- 7.6 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-ol
- 7.7 (3R,4S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-3,4-diol
- 7.8 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 7.9 1-[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol
- 8.1 [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 8.2 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin
- 8.3 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

- 8.4 8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 8.5 1-[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol
- 8.6 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 9.1 [(S)-1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 9.2 1-[(S)-1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol
- 9.3 2-{3-Brom-4-[2-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin
- 9.4 1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 9.5 2-{3-Brom-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin
- 9.6 8-(2-{2-Brom-4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 10.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indazol
- 10.2 [(S)-1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indazol-1-yl}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 10.3 1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indazol-1-yl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 10.4 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indazol

- 11.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-vinyl-phenylethynyl}-pyridin
- 11.2 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-vinyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 11.3 [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-vinyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 11.4 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-vinyl-phenylethynyl}-pyridin
- 12.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-isopropenyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 12.2 [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 12.3 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 12.4 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-isopropenyl-phenylethynyl}-pyridin
- 12.5 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 13.1 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon
- 13.2 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon
- 13.3 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-hydroxy-4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon
- 13.4 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon

- 13.5 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-hydroxy-4-trifluormethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon
- 14.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim
- 14.2 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim
- 14.3 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim
- 14.4 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim
- 14.5 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim
- 15.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 15.2 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 15.3 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 15.4 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 15.5 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 16.1 3-Brom-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 17.1 5-(4-Chlor-phenyl)-3-methyl-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

- 18.1 3-Methyl-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-5-p-tolyl-pyridin
- 19.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-ylamin
- 20.1 {4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenyl}-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin
- 21.1 3-Chlor-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 21.2 [(S)-1-(2-{4-[3-Chlor-5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 21.3 1-(2-{4-[3-Chlor-5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 22.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzo[b]thiophen-5-ylethynyl]-pyridin
- 22.2 ((S)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl}-pyrrolidin-2-yl)-methanol
- 22.3 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl}-4-methyl-piperidin-4-ol
- 22.4 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl}-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 23.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-phenylethynyl}-pyridin
- 24.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- 25.1 4-(6-{4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-benzaldehyd

- 26.1 1-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-ethanol
- 27.1 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanol
- 28.1 {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-thiophen-3-yl}-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin
- 29.1 5-(4-Difluormethyl-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 30.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamin
- 31.1 N-(5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-acetamid
- 32.1 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chinolin
- 33.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenol
- 34.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-propoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- 34.2 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- 35.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-isopropoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- 36.1 (3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-propyl)-4-methyl-piperidin
- 37.1 (S)-2-({4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenylamino}-methyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

- 38.1 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-N,N-diethyl-benzamid
- 39.1 cis-4-Methyl-1-(6-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-cyclohexanol
- 40.1 trans-4-Methyl-1-(6-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-cyclohexanol
- 41.1 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2,2,2-trifluor-ethanol
- 42.1 {4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-amin
- 43.1 (5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-methyl-amin
- 44.1 (5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-dimethyl-amin
- 45.1 5-(4-Methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 46.1 N'-(5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl)-N,N-bis-cyclopropylmethyl-ethan-1,2-diamin
- 47.1 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-cyclopropylmethyl-piperidin-4-ol

einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 5 Der erste Gegenstand der vorliegenden Erfindung umfasst auch Alkin-Verbindungen, die aus der Liste bestehend aus

Nr. Name

- 1.14 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-isopropyl-piperidin-4-ol
- 1.15 (1R,3R,5S)-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-3-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 1.16 (1R,3R,5S)-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-3-ethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 1.17 (1R,3S,5S)-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 1.18 (1R,3R,5S)-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 1.19 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-ethyl-piperidin-4-ol
- 4.16 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-isopropyl-piperidin-4-ol
- 4.17 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-ethyl-piperidin-4-ol
- 48.1 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 48.2 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 48.3 2-(4-Chlor-phenyl)-5-{4-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyrazin
- 48.4 2-(4-Chlor-phenyl)-5-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyrazin
- 48.5 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amin

- 48.6 1-(2-{4-[5-(2,4-Dichlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 48.7 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 49.1 3-Fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 49.2 1-(2-{4-[3-Fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 50.1 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethyl)-cyclopentyl-amin
- 50.2 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 50.3 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylethynyl}-pyridin
- 50.4 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylethynyl}-pyridin
- 50.5 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylethynyl}-pyridin
- 51.1 (5-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-pyridin-2-yl)-isopropyl-amin

ausgewählt sind, einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der einzelnen optischen Isomeren, Mischungen der einzelnen Enantiomeren oder Racemate, in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

Ein zweiter Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Alkin-Verbindungen ausgewählt aus der Liste bestehend aus

Nr. Name

4.1 [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethiny]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol,

7.1 [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethiny]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol,

und deren Salze.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind auch die jeweiligen Verbindungen in Form der Tautomere sowie in Form der freien Basen oder der entsprechenden Säureadditionssalze mit pharmakologisch unbedenklichen Säuren.

10 Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen im Vergleich zu bekannten, strukturell vergleichbaren Verbindungen eine besondere Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors, insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen sehr gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine hohe bis sehr hohe Selektivität bezüglich des MCH-Rezeptors. Generell weisen die erfindungsgemäßen
15 Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

Ebenfalls mit vom Gegenstand dieser Erfindung umfasst sind die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome
20 durch Deuterium ausgetauscht sind.

Ferner sind die physiologisch verträglichen Salze der vorstehend und nachfolgend beschriebenen erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

25 Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung sind Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.

Weiterhin sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.

10

Weiterhin ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers ein Gegenstand dieser Erfindung.

15

Ebenfalls ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität, insbesondere mit MCH-1 Rezeptor antagonistischer Aktivität.

20

Darüber hinaus ist ein Gegenstand dieser Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.

25

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

30

35

Ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung liegt in der Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer

- 20 -

Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

5

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuelle Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist, zum Gegenstand.

10

Weiterhin ein Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie und Enuresis, geeignet ist.

15

Darüber hinaus hat die vorliegende Erfindung die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist, zum Gegenstand.

20

Darüber hinaus bezieht sich ein Gegenstand dieser Erfindung auf Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

25

30

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend einen ersten Wirkstoff, der aus den erfindungsgemäßen Alkin-Verbindungen und/ oder den entsprechenden Salzen ausgewählt ist, sowie einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von

35

Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Dyslipidemia oder Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

5

Die in der erfindungsgemäßen Synthese verwendeten Ausgangsstoffe und Zwischenprodukte sowie die beschriebenen Synthesen selbst sind ebenfalls ein Gegenstand dieser Erfindung.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

10

Ein an ein N-Atom gebundenes H-Atom (Imino- oder Amino-Gruppe) in einer erfindungsgemäßen Verbindung kann jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein. Unter einem von einem N-Atom in-vivo abspaltbaren Rest versteht man beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine

15 C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder

20 Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-Gruppe, in der

25

R_e eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

30

R_g ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen teilweise basische Gruppen wie z.B. Aminofunktionen auf. Erfindungsgemäße Verbindungen können deshalb als innere Salze, als Salze mit pharmazeutisch verwendbaren anorganischen Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Sulfonsäure oder organischen Säuren (wie beispielsweise Maleinsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Essigsäure) vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind unter Anwendung im Prinzip bekannter Syntheseverfahren erhältlich. Bevorzugt werden die Verbindungen nach den im experimentellen Teil näher erläuterten erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren erhalten.

Stereoisomere Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung lassen sich prinzipiell nach üblichen Methoden trennen. Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)- oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. einer optisch aktiven Base, beispielsweise mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin, (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin oder (*S*)-Brucin, entstehen.

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer erfindungsgemäßen Verbindung mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösemittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösemitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Vorzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder mit einer geeigneten Säure, beispielsweise mit verdünnter Salzsäure oder wässriger Methansulfonsäure, vorsichtig neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+)- oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (*R*)- oder (*S*)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, erfindungsgemäßer diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, dass man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (*R*)- bzw. (*S*)-konfigurierten

5 Reaktionskomponente durchführt.

Wie vorstehend genannt, können die erfindungsgemäßen Verbindungen in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre physiologisch und pharmakologisch verträglichen Salze überführt werden. Diese Salze können als physiologisch
10 und pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen. Zur Darstellung der Säureadditionssalze kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure,
15 Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, einschließlich der physiologisch verträglichen Salze, besitzen eine Wirkung als Antagonisten des MCH-Rezeptors,
20 insbesondere des MCH-1 Rezeptors, und zeigen gute Affinitäten in MCH-Rezeptorbindungsstudien. Pharmakologische Testsysteme für MCH-antagonistische Eigenschaften werden im nachfolgenden experimentellen Teil beschrieben.

Als Antagonisten des MCH-Rezeptors sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft
25 als pharmazeutische Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten geeignet, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen. Generell weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine geringe Toxizität, eine gute orale Absorbierbarkeit und intracerebrale Transitivität, insbesondere Hirngängigkeit, auf.

30 Daher sind MCH-Antagonisten, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung aufweisen, besonders bei Säugetieren, wie beispielsweise Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Hasen, Hunden, Katzen, Schafen, Pferden, Schweinen, Rindern, Affen sowie Menschen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erscheinungen und/oder
35 Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet.

Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, sind insbesondere metabolische Störungen, wie beispielsweise Adipositas, und Essstörungen, wie beispielsweise Bulimie, einschließlich Bulimie nervosa.

5 Die Indikation Adipositas umfasst vorallem exogener Adipositas, hyperinsulinärer Adipositas, hyperplasmischer Adipositas, hyperphysealer Adipositas, hypoplasmischer Adipositas, hypothyroider Adipositas, hypothalamischer Adipositas, symptomatischer Adipositas, infantiler Adipositas, Oberkörperadipositas, alimentärer Adipositas, hypogonadaler Adipositas, zentraler Adipositas. Des weiteren sind in diesem Indikationsumfeld auch
10 Cachexia, Anorexie und Hyperphagia zu nennen.

Erfindungsgemäße Verbindungen können insbesondere geeignet sein, den Hunger zu reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen.

15 Darüber hinaus können zu den Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, auch Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligne Mastocytose, systemische Mastocytose, emotionale Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen,
20 Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen zählen.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind auch als Wirkstoffe zur Prophylaxe und/oder Behandlung weiterer Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere solcher die mit
25 Adipositas einhergehen, wie beispielsweise von Diabetes, Diabetes mellitus, insbesondere Typ II Diabetes, Hyperglykämie, insbesondere chronischer Hyperglykämie, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, etc., Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose
30 und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet.

Erfindungsgemäße MCH Antagonisten und Formulierungen können vorteilhaft in Kombination mit einer alimentären Therapie, wie beispielsweise einer alimentären Diabetes-Therapie, und Übung eingesetzt werden.

Ein weiteres Indikationsgebiet, für das die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft geeignet sind, ist die Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, wobei die überaktive Blase und der Harndrang mit oder nicht mit benigner Prostatahyperplasie in Verbindung zu stehen brauchen.

Allgemein sind die erfindungsgemäßen Verbindungen potentiell geeignet, Abhängigkeiten, wie beispielsweise Alkohol- und/oder Nikotinabhängigkeit, und/oder Entzugssymptome, wie beispielsweise eine Gewichtszunahme bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern, vorzubeugen und/oder zu behandeln. Unter "Abhängigkeit" wird hier allgemein ein unwiderstehlicher Drang, ein Suchtmittel einzunehmen und/oder bestimmte Handlungen auszuführen, insbesondere um entweder ein Gefühl des Wohlbefindens zu erzielen oder um Missemmpfindungen auszuschalten, verstanden. Insbesondere wird hier unter "Abhängigkeit" eine Suchtmittel-Abhängigkeit verstanden. Unter "Entzugssymptomen" werden hier allgemein Symptome verstanden, die beim Entzug von Suchtmitteln bei von einer oder mehreren solcher Suchtmitteln abhängigen Patienten auftreten oder auftreten können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere potentiell als Wirkstoffe zur Reduzierung oder zum Beenden des Konsums von Tabak, zur Behandlung oder Vorbeugung einer Nikotin-Abhängigkeit und/oder zur Behandlung oder Vorbeugung von Nikotin Entzugssymptomen, zur Reduzierung des Verlangens nach Tabak und/oder Nikotin und allgemein als Mittel gegen das Rauchen geeignet. Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich sein, um der bei der Nikotinentwöhnung von Rauchern typischen Gewichtszunahme vorzubeugen oder diese zumindest zu reduzieren. Die Substanzen können weiterhin als Wirkstoffe geeignet sein, die das Verlangen auf und/oder einen Rückfall in eine Abhängigkeit von Suchtmitteln verhindern oder zumindest reduzieren. Unter Suchtmittel werden insbesondere aber nicht ausschließlich psycho-motorisch aktive Substanzen, wie Betäubungsmittel oder Rauschdrogen, insbesondere Alkohol, Nikotin, Kokain, Amphetamin, Opiate, Benzodiazepine und Barbiturate verstanden.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,001 bis 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 50 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, jeweils einmal bis dreimal täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie sie nachfolgend näher beschrieben werden, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien einarbeiten.

Neben Arzneimitteln umfasst die Erfindung auch Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Alkin-Verbindung und/ oder ein erfindungsgemäßes Salz neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen. Solche Zusammensetzungen können beispielsweise auch Lebensmittel, die fest oder flüssig sein können, sein, in die die erfindungsgemäße Verbindung eingearbeitet ist.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen als weitere Wirksubstanzen insbesondere solche in Betracht, die beispielsweise die therapeutische Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten im Hinblick auf eine der genannten Indikationen verstärken und/oder die eine Reduzierung der Dosierung eines erfindungsgemäßen MCH-Antagonisten erlauben. Vorzugsweise sind ein oder mehrere weiteren Wirksubstanzen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes,
- Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen,
- Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen.

Nachfolgend werden die zuvor genannten Wirkstoffklassen anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiele von Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes sind Insulin Sensibilisatoren, Insulin Sekretionsbeschleuniger, Biguanide, Insuline, α -Glucosidase Inhibitoren, β 3 Adreno Rezeptor Agonisten.

5 Insulin Sensibilisatoren umfassen Glitazone, insbesondere Pioglitazone und seine Salze (vorzugsweise Hydrochloride), Troglitazone, Rosiglitazone und seine Salze (vorzugsweise Maleate), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.

10 Insulin Sekretionsbeschleuniger umfassen Sulfonylharnstoffe, wie beispielsweise Tolbutamide, Chlorpropamide, Tolzamide, Acetohexamide, Glycropyramide und seine Ammonium-Salze, Glibenclamide, Gliclazide, Glimepiride. Weitere Beispiele von Insulin Sekretionsbeschleunigern sind Repaglinide, Nateglinide, Mitiglinide (KAD-1229), JTT-608.

15 Biguanide umfassen Metformin, Buformin, Phenformin.

20 Insuline umfassen aus Tieren, insbesondere Rindern oder Schweinen, gewonnene Insuline, halbsynthetische Human-Insuline, die enzymatisch aus tierisch gewonnenem Insulin synthetisiert werden, Human-Insulin, das gentechnologisch, beispielsweise aus *Escherichia coli* oder Hefen, erhalten wird. Ferner wird als Insulin Insulin-Zink (enthaltend 0,45 bis 0,9 Gewichtsprozent Zink) und Protamin-Insulin-Zink erhältlich aus Zinkchlorid, Protaminsulfat und Insulin, verstanden. Darüber hinaus kann Insulin aus Insulin-Fragmenten oder Derivaten (beispielsweise INS-1, etc.) erhalten werden.

25 Insulin kann auch unterschiedliche Arten umfassen, beispielsweise bezüglich der Eintrittszeit und Dauer der Wirkung ("ultra immediate action type", "immediate action type", "two phase type", "intermediate type", "prolonged action type", etc.), die in Abhängigkeit vom pathologischen Zustand der Patienten ausgewählt werden.

30 α -Glucosidase Inhibitoren umfassen Acarbose, Voglibose, Miglitol, Emiglitate.

β 3 Adreno Rezeptor Agonisten umfassen AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.

35

- 28 -

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Diabetes umfassen Ergoset, Pramlintide, Leptin, BAY-27-9955 sowie Glykogen Phosphorylase Inhibitoren, Sorbitol Dehydrogenase Inhibitoren, Protein Tyrosin Phosphatase 1B Inhibitoren, Dipeptidyl Protease Inhibitoren, Glipizid, Glyburide.

5

Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen beispielsweise Aldose Reduktase Inhibitoren, Glykations Inhibitoren, Protein Kinase C Inhibitoren, DPPIV Blocker, GLP-1 oder GLP-1 Analoge, SGLT-2 Inhibitoren.

10

Aldose Reduktase Inhibitoren sind beispielsweise Tolrestat, Epalrestat, Imirestat, Zenarestat, SNK-860, Zopolrestat, ARI-50i, AS-3201.

Ein Beispiel eines Glykations Inhibitors ist Pimagedine.

15

Protein Kinase C Inhibitoren sind beispielsweise NGF, LY-333531.

DPPIV Blocker sind beispielsweise LAF237 (Novartis), MK431 (Merck) sowie 815541, 823093 und 825964 (alle GlaxoSmithkline).

20

GLP-1 Analoge sind beispielsweise Liraglutide (NN2211) (NovoNordisk), CJC1131 (Conjuchem), Exenatide (Amlyin).

SGLT-2 Inhibitoren sind beispielsweise AVE-2268 (Aventis) und T-1095 (Tanabe, Johnson&Johnson).

25

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung diabetischer Komplikationen umfassen Alprostadiol, Thiapride Hydrochlorid, Cilostazol, Mexiletine Hydrochlorid, Ethyl eicosapentate, Memantine, Pimagedine (ALT-711).

30

Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise andere als MCH-Antagonisten, umfassen Lipase Inhibitoren und Anorektika.

Ein bevorzugtes Beispiel eines Lipase Inhibitors ist Orlistat.

35

Beispiele bevorzugter Anorektika sind Phentermin, Mazindol, Dexfenfluramine, Fluoxetine, Sibutramine, Baiamine, (S)-Sibutramine, SR-141716, NGD-95-1.

Andere als die zuvor genannten Wirkstoffe zur Behandlung von Adipositas umfassen Lipstatin.

5 Ferner werden für die Zwecke dieser Anmeldung zu der Wirkstoffgruppe der Anti-Adipositas-Wirkstoffe auch die Anorektika gezählt, wobei die β_3 Agonisten, thyromimetische Wirkstoffe und NPY Antagonisten hervorzuheben sind. Der Umfang der hierbei als bevorzugte Anti-Adipositas oder anorektische Wirkstoffe in Frage kommenden Substanzen wird durch folgende weitere Liste beispielhaft angegeben:

10 Phenylpropanolamin, Ephedrin, Pseudoephedrin, Phentermin, ein Cholecystikinin-A (nachfolgend als CCK-A bezeichnet) Agonist, ein Monoamin Wiederaufnahme (reuptake)-Inhibitor (wie beispielsweise Sibutramine), ein sympathomimetischer Wirkstoff, ein serotonerger Wirkstoff (wie beispielsweise Dexfenfluramine, Fenfluramine, oder ein 5-HT_{2C} Agonist wie BVT.933 oder APD356, oder Duloxetine),

15 ein Dopamin-Agonist (wie beispielsweise Bromocriptine oder Pramipexol), ein Melanocyten-stimulierender Hormonrezeptor Agonist oder Mimetikum, ein Analog zum Melanocyten-stimulierenden Hormon, ein Cannabinoid-Rezeptor Antagonist (Rimonabant, ACOMPLIA TM), ein MCH Antagonist, das OB Protein (nachfolgend als Leptin bezeichnet), ein Leptin Analog, ein Fettsäuresynthase (FAS) Antagonist, ein

20 Leptin Rezeptor Agonist, ein Galanin Antagonist, ein GI Lipase Inhibitor oder Verminderer (wie beispielsweise Orlistat). Weitere Anorektika umfassen Bombesin Agonisten, Dehydroepiandrosteron oder seine Analoga, Glucocorticoid Rezeptor Agonisten und Antagonisten, Orexin Rezeptor Antagonisten, Urocortin Bindungsprotein Antagonisten, Agonisten des Glukagon ähnlichen Peptid-1 Rezeptors, wie

25 beispielsweise Exendin, AC 2993, CJC-1131, ZP10 oder GRT0203Y, DPPIV Hemmer und ciliäre neurotrophe Faktoren, wie beispielsweise Axokine. Zudem sind in diesem Zusammenhang Therapieformen zu erwähnen, die durch Steigerung der Fettsäureoxidation in peripherem Gewebe zu Gewichtsverlust führen, wie beispielsweise Hemmer der Acetyl-CoA Carboxylase.

30 Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthochdruck umfassen Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms, Kalzium Antagonisten, Kalium-Kanal Öffner, Angiotensin II Antagonisten.

- 30 -

Inhibitoren des Angiotensin umwandelnden Enzyms umfassen Captopril, Enalapril, Alacepril, Delapril (Hydrochloride), Lisinopril, Imidapril, Benazepril, Cilazapril, Temocapril, Trandolapril, Manidipine (Hydrochloride).

5 Beispiele von Kalzium Antagonisten sind Nifedipine, Amlodipine, Efonidipine, Nicardipine.

Kalium-Kanal Öffner umfassen Levromakalim, L-27152, AL0671, NIP-121.

10 Angiotensin II Antagonisten umfassen Telmisartan, Losartan, Candesartan Cilexetil, Valsartan, Irbesartan, CS-866, E4177.

Wirkstoffe zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen HMG-CoA Reduktase Inhibitoren, Fibrat-Verbindungen.

15 HMG-CoA Reduktase Inhibitoren umfassen Pravastatin, Simvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Fluvastatin, Lipantil, Cerivastatin, Itavastatin, ZD-4522 und deren Salze.

Fibrat-Verbindungen umfassen Bezafibrate, Clinofibrate, Clofibrate, Simfibrate.

20 Wirkstoffe zur Behandlung von Dyslipidemia, einschließlich Arteriosklerose, umfassen z.B. Medikamente die den HDL Spiegel erhöhen, wie z.B. Nikotinsäure und deren Derivate bzw. Zubereitungen, wie z.B Niaspan, sowie Agonisten des Nikotinsäurerezeptors.

25 Wirkstoffe zur Behandlung von Arthritis umfassen NSAIDs (non-steroidal antiinflammatory drugs), insbesondere COX2-Inhibitoren, wie beispielsweise Meloxicam oder Ibuprofen.

Wirkstoffe zur Behandlung von Angstzuständen umfassen Chlordiazepoxide, Diazepam, Oxazolam, Medazepam, Cloxazolam, Bromazepam, Lorazepam, Alprazolam, Fludiazepam.

30 Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen umfassen Fluoxetine, Fluvoxamine, Imipramine, Paroxetine, Sertraline.

Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise
35 empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung auch die Verwendung mindestens einer erfindungsgemäßen Alkin-Verbindung und/ oder eines erfindungsgemäßen Salzes zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers. Diese Verwendung beruht insbesondere darauf, dass erfindungsgemäße Verbindungen geeignet sein können, den Hunger zu

5 reduzieren, Appetit zu zügeln, das Essverhalten zu kontrollieren und/oder ein Sättigungsgefühl hervorzurufen. Das Essverhalten wird vorteilhaft dahingehend beeinflusst, dass die Nahrungsaufnahme reduziert wird. Daher finden die erfindungsgemäßen Verbindungen vorteilhaft Anwendung zur Reduzierung des Körpergewichts. Eine weitere erfindungsgemäße Verwendung ist das Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts,

10 beispielsweise in Menschen, die zuvor Maßnahmen zur Gewichtsreduzierung ergriffen hatten und anschließend an einer Beibehaltung des reduzierten Körpergewichts interessiert sind. Gemäß dieser Ausführungsform handelt es sich vorzugsweise um eine nicht-therapeutische Verwendung. Solch eine nicht-therapeutische Verwendung kann eine kosmetische Anwendung, beispielsweise zur Veränderung der äußeren Erscheinung, oder eine

15 Anwendung zur Verbesserung der Allgemeinbefindens sein. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise für Säugetiere, insbesondere Menschen, nicht-therapeutisch verwendet, die keine diagnostizierten Störungen des Essverhaltens, keine diagnostizierte Adipositas, Bulimie, Diabetes und/ oder keine diagnostizierten Miktionsstörungen, insbesondere Harninkontinenz aufweisen. Bevorzugt sind die

20 erfindungsgemäßen Verbindungen zur nicht-therapeutischen Verwendung für Menschen geeignet, deren Körpergewichtsindex (BMI = body mass index), der als das in Kilogramm gemessene Körpergewicht geteilt durch die Körpergröße (in Metern) im Quadrat definiert ist, unterhalb des Wertes 30, insbesondere unterhalb 25, liegt.

25 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Vorbemerkungen:

Für hergestellte Verbindungen liegen in der Regel IR-, ¹H-NMR und/oder Massenspektren vor. Wenn nicht anders angegeben, werden R_F-Werte unter Verwendung von DC-

30 Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05714) ohne Kammersättigung bestimmt. Die unter der Bezeichnung Alox ermittelten R_F-Werte werden unter Verwendung von DC-Fertigplatten Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 1.05713) ohne Kammersättigung bestimmt. Die bei den Fließmitteln angegebenen Verhältnisse beziehen sich auf Volumeneinheiten der jeweiligen Lösungsmittel. Die

35 angegebenen Volumeneinheiten bei NH₃ beziehen sich auf eine konzentrierte Lösung von NH₃ in Wasser. Zu chromatographischen Reinigungen wird Kieselgel der Firma Millipore

(MATREXTM, 35-70 my) verwendet. Zu chromatographischen Reinigungen wird Alox (E. Merck, Darmstadt, Aluminiumoxid 90 standardisiert, 63-200 µm, Artikel-Nr: 1.01097.9050) verwendet. Die angegebenen HPLC-Daten werden unter nachstehend angeführten Parametern gemessen:

5 Analytische Säulen:

Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm; Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden A, B und C).

Zorbax-Säule (Agilent Technologies), Bonus-RP – C14; 3.5 µm; 4.6 x 75 mm;

10 Säulentemperatur: 30°C; Fluss: 0.8 mL / min; Injektionsvolumen: 5 µL; Detektion bei 254 nm (Methoden D, E und F)

Methode A: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min

15 Methode B: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01

Methode C: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 4:6:0.01 über 8 min

Methode D: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min

Methode E: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min, dann 6 min 1:9:0.01

20 Methode F: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9:1:0.01 nach 4:6:0.01 über 8 min

Methode G: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9.5:0.5:0.01 nach 1:9:0.01 über 9 min

Methode H: Wasser:Acetonitril:Ameisensäure 9.5:0.5:0.01 nach 1:9:0.01 über 4 min und dann 6 min bei diesem Gradienten

Präparative Säulen:

25 Zorbax-Säule (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) - C18; 3.5 µm; 30 x 100 mm;

Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.

Zorbax-Säule (Agilent Technologies), Bonus - C14; 3.5 µm; 30 x 100 mm; Säulentemperatur:

Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.

30 Waters Symmetry C18, 3.5 µm; 30 x 100 mm; Säulentemperatur: Raumtemperatur; Fluss: 30 mL / min; Detektion bei 254 nm.

Bei präparativen HPLC-Reinigungen werden in der Regel die gleichen Gradienten verwendet, die bei der Erhebung der analytischen HPLC-Daten benutzt wurden.

Die Sammlung der Produkte erfolgt massengesteuert, die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und gefriergetrocknet.

35 Temperaturen werden in Grad Celsius (°C) angegeben; Zeiträume werden in der Regel in Minuten (min), Stunden (h) oder Tage (d) angegeben. Falls nähere Angaben zur

Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist.

Vorstehend und nachfolgend werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

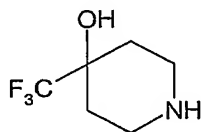
5	abs.	absolut
	CDI	Carbonyldiimidazol
	Cyc	Cyclohexan
	DCM	Dichlormethan
	DIPE	Diisopropylether
10	DMF	Dimethylformamid
	dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen
	EtOAc	Essigsäureethylester
	EtOH	Ethanol
	Fp	Schmelzpunkt
15	i. vac.	im Vakuum
	MeOH	Methanol
	MTBE	Methyl-tert-butylether
	New-DAST	(Bis-(2-methoxyethyl)-amino)-schwefeltrifluorid (50% in Toluol)
	PE	Petrolether
20	PPh ₃	Triphenylphosphan
	RT	Raumtemperatur (ca. 20°C)
	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid Trihydrat
	TFA	Trifluoressigsäure
	THF	Tetrahydrofuran
25	verd.	verdünnt
	→*	kennzeichnet die Bindungsstelle eines Rests

Synthese der Zwischenprodukte

30

Zwischenprodukt 1

4-Trifluormethyl-piperidin-4-ol



- 34 -

ZP 1a 1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol

Zu einer Lösung von 4.63 mL (25.00 mmol) 1-Benzyl-piperidin-4-on in 100 mL THF wurde 0.38 g (151.90 mmol) Cäsiumfluorid zugegeben, das Gemisch auf -5 °C gekühlt, langsam 12.50 mL (142.20 mmol) Trimethyl-trifluormethylsilan (2.5 M in THF) zugegeben und 1.5 h bei -5 °C gerührt. Weitere 6.25 mL (71.1 mmol) Trimethyl-trifluormethylsilan wurden zugegeben und das Gemisch 1 h bei 20 °C gerührt. 100 mL 1 N wässr. HCl wurden zugegeben und 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von ges. wässr. Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und die Phasen getrennt. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 6.48 g (quant. Ausbeute)

 $C_{13}H_{16}F_3NO$ (M= 259.267)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 260 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 260

HPLC-MS: 4.15 min (Methode A)

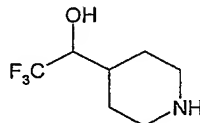
ZP 1b 4-Trifluormethyl-piperidin-4-ol

Eine Suspension von 6.48 g (25.00 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol und 810 mg Pd/C (10%) in 100 mL MeOH wurde bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck 17 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 4.22 g (quant. Ausbeute)

 $C_6H_{10}F_3NO$ (M= 169.145)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 170 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 170R_f-Wert: 0.00 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)Zwischenprodukt 2

2,2,2-Trifluor-1-piperidin-4-yl-ethanol



ZP 2a 4-(2,2,2-Trifluor-1-hydroxy-ethyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 1a ausgehend von 7.42 g (30.00 mmol) 4-Formyl-piperidin-1-carbonsäure-benzylester erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.15 g (44% d. Theorie)

 $C_{15}H_{18}F_3NO_3$ (M= 317.304)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 318 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 318

HPLC-MS: 8.33 min (Methode A)

ZP 2b 2,2,2-Trifluor-1-piperidin-4-yl-ethanol

Eine Suspension von 3.11 g (9.80 mmol) 4-(2,2,2-Trifluor-1-hydroxy-ethyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester und 300 mg Pd/C (10%) in 30 mL MeOH wurde bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck 4 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

Ausbeute: 1.82 g (quant. Ausbeute)

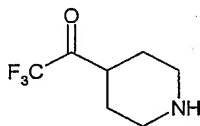
$C_7H_{12}F_3NO$ (M= 183.172)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 184 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 184

R_f-Wert: 0.20 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/konz. wässr. Ammoniak 5:5:0.5)

Zwischenprodukt 3

2,2,2-Trifluor-1-piperidin-4-yl-ethanon



ZP 3a 4-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester

Ein Gemisch von 1.00 g (83.15 mmol) 4-(2,2,2-Trifluor-1-hydroxy-ethyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester und 4.95 g (11.66 mmol) Dess-Martin-Periodinan in 30 mL DCM wurde 20 h bei RT gerührt und anschliessend mit ges. wässr. Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und die Phasen des Filtrats getrennt. Die org. Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 896 mg (90% d. Theorie)

$C_{15}H_{16}F_3NO_3$ (M= 315.288)

ber.: Molpeak (M-H)⁻: 314 gef.: Molpeak (M-H)⁻: 314

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

ZP 3b 2,2,2-Trifluor-1-piperidin-4-yl-ethanon

Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt 2b ausgehend von 900 mg (2.85 mmol) 4-(2,2,2-Trifluor-acetyl)-piperidin-1-carbonsäure-benzylester erhalten.

Ausbeute: 516 mg (quant. Ausbeute)

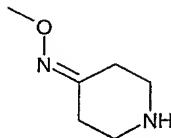
$C_7H_{10}F_3NO$ (M= 181.156)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 182 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 182

R_f-Wert: 0.18 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/konz. wässr. Ammoniak 5:5:0.5)

Zwischenprodukt 4

Piperidin-4-on-O-methyl-oxim



Ein Gemisch von 3.84 g (25.00 mmol) 4-Piperidinon-hydrochlorid und 2.51 g (30.00 mmol) O-Methylhydroxylamin-hydrochlorid in 50 mL MeOH wurde 8 h bei 60 °C gerührt und anschliessend i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit ges. wässr. Kaliumcarbonat-Lösung verrührt und die wässr. Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, i. vac. eingengt und getrocknet.

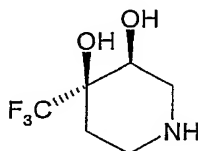
Ausbeute: 2.80 g (87% d. Theorie)

10 $C_6H_{12}N_2O$ (M= 128.172)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 129 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 129

HPLC-MS: 1.44 min (Methode C)

Zwischenprodukt 5

15 (3S,4R)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



ZP 5a 1-Benzyl-4-trifluormethyl-pyridiniumchlorid

Zu einer Lösung von 10.00 g (65.94 mmol) 4-Trifluormethyl-pyridin in 40 mL Acetonitril wurde eine Lösung von 7.59 mL (65.94 mmol) Benzylchlorid in 10 mL Acetonitril zugegeben und das Gemisch 2 h bei 80 °C gerührt. Weitere 1.5 mL Benzylchlorid wurden zugegeben und das Gemisch 22 h bei 80 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und mit MTBE versetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit MTBE gewaschen, i. vac. getrocknet und im Exsikkator gelagert.

Ausbeute: 14.48 g (80% d. Theorie)

25 $C_{13}H_{11}F_3N \cdot Cl$ (M= 273.681)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 238 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 238

ZP 5b 1-Benzyl-4-trifluormethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Zu einer Lösung von 14.48 g (52.91 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-pyridiniumchlorid in 100 mL EtOH wurde unter starker Kühlung bei 0 °C portionenweise 3.00 g (79.36 mmol) Natriumborhydrid zugegeben, anschliessend die Kühlung entfernt und das Reaktionsgemisch

- 37 -

1.5 h bei 14 °C gerührt. Unter Kühlung wurden innerhalb von 30 min 50 mL Wasser und anschliessend 50 mL EtOH zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weiter 30 min gerührt, die entstandenen Suspension filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 11.72 g (92% d. Theorie)

5 $C_{13}H_{14}F_3N$ (M= 241.252)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 242 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 242

HPLC-MS: 3.60 min (Methode B)

ZP 5c (3S,4R)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

10 43.80 g AD-Mix-Beta wurde in 3000 mL tert-Butanol/Wasser (1:1) vorgelegt und 20 min bei RT gerührt. Das Gemisch wurde auf 0 °C gekühlt, 2.97 g (31.25 mmol) Methansulfonamid und 7.54 g (31.25 mmol) 1-Benzyl-4-trifluormethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin zugegeben, das Kühlbad entfernt und 8 d bei RT gerührt. Weitere 22 g AD-Mix-Beta und 1.5 g Methansulfonamid wurden zugegeben und erneut 7 d bei RT gerührt. 11.2 g Natriumsulfit
15 wurden zugegeben und 1 h gerührt. 200 mL halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung wurde zugegeben und die wässr. Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels MPLC-MS (Grom-Sil 120 ODS 4, 10 µm, Gradient 0.15% Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 90:10 → 10:90 in 10 min) gereinigt. Die Eluate wurden vereinigt, i. vac. eingeeengt
20 und mit 100 mL halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert. Die wässr. Phase wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 1.51 g (17% d. Theorie)

$C_{13}H_{16}F_3NO_2$ (M= 275.267)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 276 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 276

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

ZP 5d (3S,4R)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

Ein Gemisch von 1.50 g (5.45 mmol) (3S,4R)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol und
30 170 mg Pd/C (10%) in 17 mL MeOH wurde bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck 5 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 910 mg (90% d. Theorie)

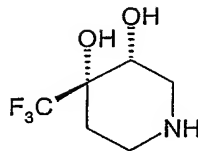
$C_6H_{10}F_3NO_2$ (M= 185.144)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186

35 R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/konz. wässr. Ammoniak 7:3:0.3)

Zwischenprodukt 6

(3R,4S)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol



ZP 6a (3R,4S)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

- 5 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt ZP 5c ausgehend von Zwischenprodukt ZP5b und AD-Mix-Alpha erhalten. Da Rohprodukt wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 μ m, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 \rightarrow 90 / 10 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 1.09 g (16% d. Theorie)

- 10 $C_{13}H_{16}F_3NO_2$ (M= 275.267)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 276 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 276

HPLC-MS: 3.70 min (Methode A)

ZP 6b (3R,4S)-4-Trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

- 15 Das Produkt wurde analog zu Zwischenprodukt ZP 5d ausgehend von (3R,4S)-1-Benzyl-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

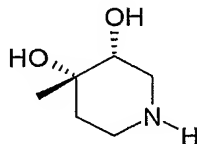
Ausbeute: 665 mg (91% d. Theorie)

 $C_6H_{10}F_3NO_2$ (M= 185.144)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 186 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 186

- 20 R_F -Wert: 0.35 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/konz. wässr. Ammoniak 7:3:0.3)

Zwischenprodukt 7

(3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol



- 25 ZP 7a 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin

Das Produkt wurde analog ZP 5b ausgehend von 10.0 g (45.5 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-pyridiniumchlorid erhalten.

Ausbeute: 7.15 g (84% d. Theorie)

 $C_{13}H_{17}N$ (M= 187.281)

- 30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 188 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 188

 R_F -Wert: 0.95 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0.1)

ZP 7b (3R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 14 g AD-Mix-Alpha in 50 mL Wasser und 50 mL tert-Butanol vorgelegt und die Mischung 20 min bei RT gerührt. Anschliessend wurde auf 0°C
5 gekühlt, 0.95 g (10.0 mmol) Methansulfonsäureamid und 1.87 g (10.0 mmol) 1-Benzyl-4-methyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin zugegeben, das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch 24 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurden 3.5 g Natriumsulfit zugegeben und 1 h nachgerührt. Man versetzte mit 200 mL DCM und 200 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung, trennte die organische Phase ab und extrahiert diese mit 100 mL KHSO₄-
10 Lösung. Die wässrige Phase wurde mit gesättigter K₂CO₃-Lösung alkalisch gestellt, mit 200 mL EtOAc extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde das Rohprodukt chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 1.23 g (56% d. Theorie)

15 C₁₃H₁₉NO₂ (M= 221.296)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 222 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 222

R_F-Wert: 0.56 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0.1)

ZP 7c (3R,4S)-4-Methyl-piperidin-3,4-diol

20 Das Produkt wurde analog ZP 5d ausgehend von 1.23 g (5.57 mmol) (3R,4S)-1-Benzyl-4-methyl-piperidin-3,4-diol erhalten.

Ausbeute: 730 mg (quant. Ausbeute)

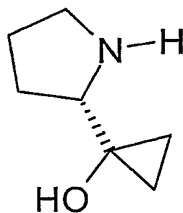
C₆H₁₃NO₂ (M= 131.173)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 132 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 132

25 HPLC-MS: 0.93 min (Methode C)

Zwischenprodukt 8

(S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol



30 ZP 8a 1-((S)-1-Benzyl-pyrrolidin-2-yl)-cyclopropanol

Zu einer auf -15°C gekühlten Lösung von 5.0 g (21.43 mmol) N-Benzyl-L-prolinethylester in 80 mL trockenem Diethylether wurden zuerst langsam 6.91 mL (23.57 mmol) Titan(IV)-

- 40 -

isopropoxid und dann 14.3 mL (42.9 mmol, 3 M in Diethylether) Ethylmagnesiumbromid zugetropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Anschliessend wurden bei ca. 10°C 5.4 mL (42.9 mmol) Bortrifluorid-Diethylether Komplex zugesetzt und weitere 75 h bei RT gerührt. Unter Kühlen wird mit 50 mL 1 M NaOH versetzt, 1 h bei RT nachgerührt, mit 100 mL Diethylether versetzt, die organische Phase abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 0.745 g (16% d. Theorie)

C₁₄H₁₉NO (M= 217.307)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 218 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 218

R_F-Wert: 0.17 (Kieselgel, EtOAc)

ZP 8b (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-cyclopropanol

Das Produkt wurde analog ZP 5d ausgehend von 745 mg (3.43 mmol) 1-((S)-1-Benzylpyrrolidin-2-yl)-cyclopropanol erhalten.

Ausbeute: 350 mg (80% d. Theorie)

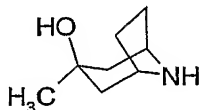
C₇H₁₃NO (M= 127.184)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 128 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 128

R_F-Wert: 0.10 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/NH₃ 5:5:0.5)

Zwischenprodukt 9

endo-3-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol



ZP 9a endo-8-Benzyl-3-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Zu einer Lösung von 5.00 g (23.22 mmol) N-Benzylnortropinon in 50 mL THF wurde unter Argon bei -5 °C 16 mL (25.55 mmol) MeLi (1.6 M in Diethylether) zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Weitere 16 mL (25.55 mmol) MeLi (1.6 M in Diethylether) wurden zugegeben und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit Wasser versetzt, die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels MPLC (Alox, DCM/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.40 g (26% d. Theorie)

C₁₅H₂₁NO (M= 231.333)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232

R_F-Wert: 0.33 (Alox, DCM/EtOAc 85:15)

ZP 9b endo-3-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Das Produkt wurde analog zu ZP 5d ausgehend von 8-Benzyl-3-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol erhalten.

Ausbeute: 0.90 g (78% d. Theorie)

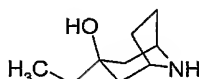
C₈H₁₅NO (M= 141.211)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 142 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 142

R_F-Wert: 0.33 (Alox, DCM/EtOAc 5:1)

Zwischenprodukt 10

endo-3-Ethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol



ZP 10a endo-8-Benzyl-3-ethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Zu einer Lösung von 5.00 g (23.22 mmol) N-Benzyl-nortropinon in 50 mL THF wurde unter Argon 15.5 mL (46.45 mmol) Ethylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether) zugetropft und das Gemisch 3 h bei 40 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Eiskühlung mit Wasser versetzt, die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingedunstet. Das Rohprodukt wurde mittels MPLC (Alox, DCM/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.90 g (51% d. Theorie)

C₁₆H₂₃NO (M= 245.360)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 246 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 246

ZP 10b endo-3-Ethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Das Produkt wurde analog zu ZP 5d ausgehend von 8-Benzyl-3-ethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol erhalten.

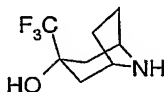
Ausbeute: 1.70 g (93% d. Theorie)

C₉H₁₇NO (M= 155.237)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 156 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 156

Zwischenprodukt 11

exo-3-Trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol



ZP 11a 8-Benzyl-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Das Produkt wurde analog zu ZP 10a ausgehend von N-Benzyl-nortropinon erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt. Es wurden 2 Fraktionen erhalten:

- 5 Fraktion 1: exo-8-Benzyl-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Ausbeute: 1.60 g (24% d. Theorie)

$C_{15}H_{18}F_3NO$ (M= 285.305)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 286

- 10 Fraktion 2: endo-8-Benzyl-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Ausbeute: 3.60 g (54% d. Theorie)

$C_{15}H_{18}F_3NO$ (M= 285.305)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 286 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 286

- 15 ZP 11b exo-3-Trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

Das Produkt wurde analog zu ZP 5d ausgehend von exo-8-Benzyl-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol (ZP 11a, Fraktion 1) erhalten.

Ausbeute: 0.90 g (94% d. Theorie)

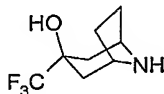
$C_8H_{12}F_3NO$ (M= 195.182)

- 20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 196 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 196

HPLC-MS: 2.56 min (Methode C)

Zwischenprodukt 12

endo-3-Trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol



- 25 Das Produkt wurde analog zu ZP 5d ausgehend von endo-8-Benzyl-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol I (ZP 11a, Fraktion 2) erhalten.

Ausbeute: 2.30 g (96% d. Theorie)

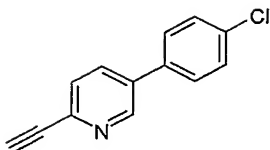
$C_8H_{12}F_3NO$ (M= 195.182)

- 30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 196 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 196

Zwischenprodukt 13

5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin

- 43 -



ZP 13a 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin

Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 49.90 g (201.0 mmol) 2,5-Dibrompyridin und 43.0 mL (225.6 mmol) tert-Butyl-ethynyl-dimethyl-silan in 500 mL trockenem THF und 120 mL Triethylamin bei -7 °C 0.80 g (4.20 mmol) CuI und 2.90 g (4.13 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid zugegeben und das Gemisch 30 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 3.5 h bei RT gerührt, anschliessend filtriert und das Filtrat i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde in 1 L EtOAc gelöst, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 59.5 g (quant. Ausbeute)

C₁₃H₁₈BrNSi (M= 296.278)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br)

R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

ZP 13b 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Zu einer Lösung von 59.5 g (201.0 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin und 36.5 g (233.4 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 600 mL 1,4-Dioxan wurden 250 mL MeOH, 220 mL 2 N Na₂CO₃-Lösung und 1.80 g (2.46 mmol) PdCl₂(dppf) zugegeben und das Gemisch 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt und mit EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser und halbgesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 38.5 g (58% d. Theorie)

C₁₉H₂₂ClNSi (M= 327.923)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 328/330 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 328/330 (Cl)

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 8:1)

ZP 13c5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin

Zu einer Lösung von 46.50 g (142.0 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin in 1 L DCM wurden bei RT 43.66 g (156.0 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrührt, der Niederschlag abfiltriert und mit PE gewaschen.

Ausbeute: 26.0 g (86% d. Theorie)

$C_{13}H_8ClN$ (M= 213.662)

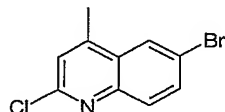
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 214/216 (Cl)

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1)

5

Zwischenprodukt 14

6-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin



ZP 14a *N*-(4-Brom-phenyl)-3-oxo-butyramid

- 10 Zu einer Lösung von 51.0 g (288 mmol) 4-Bromanilin in 200 mL Toluol wurde bei 90°C eine Lösung von 25.72 mL (336 mmol) Diketen in 100 mL Toluol zugetropft und das Reaktionsgemisch 5 h bei dieser Temperatur gehalten. Die Reaktionslösung wurde im Eisbad gekühlt, der ausgefallene Niederschlag filtriert und solange mit Toluol gewaschen, bis das Produkt nahezu farblos war. Anschliessend wurde bei 50°C im Umlufttrockenschrank bis zur
- 15 Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 50.0 g (68% d. Theorie)

$C_{10}H_{10}BrNO_2$ (M= 256.096)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 256/258 (Br)

HPLC-MS: 4.7 min (Methode B)

20

ZP 14b 6-Brom-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on

- Eine Lösung von 50.0 g (195 mmol) *N*-(4-Brom-phenyl)-3-oxo-butyramid in 217 mL konzentrierter Schwefelsäure wurde 1 h auf 120°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung auf 1.5 L Eiswasser gegeben, 30 min nachgerührt, der entstandene
- 25 Niederschlag filtriert und dieser mit 4 L Wasser nachgewaschen. Anschliessend wurde bei 35°C im Umlufttrockenschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 24.0 g (52% d. Theorie)

$C_{10}H_8BrNO$ (M= 238.081)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 238/240 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 238/240 (Br)

- 30 HPLC-MS: 4.8 min (Methode B)

ZP 14c 6-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin

Zu 2.7 g (11.34 mmol) 6-Brom-4-methyl-1*H*-chinolin-2-on (Beispiel 1b) wurden 25 mL Phosphoroxychlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach

- 45 -

Abkühlen wurde portionenweise in 250 mL 10% NH_3 -Lösung gegeben, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 2.7 g (93% d. Theorie)

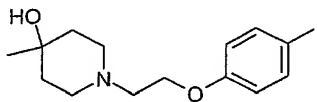
5 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrClN}$ (M= 256.526)

ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 256/258/260 (BrCl) gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 256/258/260 (BrCl)

R_f -Wert: 0.95 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Zwischenprodukt 15

10 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin-4-ol



ZP 15a Methansulfonsäure-2-(4-iod-phenoxy)-ethylester

Das Produkt wurde analog Beispiel 1.1f (mit DCM als Lösungsmittel) aus 34.4 g (130 mmol)

15 2-(4-Iod-phenoxy)-ethanol hergestellt.

Ausbeute: 41.5 g (45 % d. Theorie)

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IO}_4\text{S}$ (M= 342.152)

ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$: 360 gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$: 360

R_f -Wert: 0.65 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1).

20

ZP 15b 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin-4-ol

Das Produkt wurde analog Beispiel 1.1g (3 h bei 70°C, Kaliumcarbonat als Base) aus 4.79 g (14.0 mmol) Methansulfonsäure-2-(4-iod-phenoxy)-ethylester und 1.94 g (16.8 mmol) 4-Methyl-piperidin-4-ol hergestellt.

25 Ausbeute: 3.40 g (67 % d. Theorie)

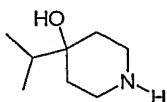
$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{INO}_2$ (M= 361.219)

ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 362 gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 362

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1).

30 Zwischenprodukt 16

4-Isopropyl-piperidin-4-ol



- 46 -

ZP 16a 1-Benzyl-4-isopropyl-piperidin-4-ol

Unter Stickstoffatmosphäre wurden bei -15°C zu 200 mL (400 mmol, 2 M in THF) Isopropylmagnesium-chlorid-Lösung zuerst 700 mL einer THF/Diethylether Mischung (2:1) und dann eine Lösung von 53.0 mL (283 mmol) N-Benzyl-4-piperidon in 200 mL einer THF/Diethylether Mischung (2:1) langsam zugegeben und die Reaktionsmischung 1 h zwischen -3°C und -6°C gerührt. Unter Eiskühlung wurden 600 mL Wasser langsam zugetropft und 30 min gerührt. Dann wurden 400 mL EtOAc und 100 mL Diethylether hinzugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM/MeOH/ NH_3 98:2:0.2) gereinigt.

Ausbeute: 9.85 g (15 % d. Theorie)

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ (M= 233.349)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 234 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 234

HPLC-MS: 4.1 min (Methode G).

ZP 16b 4-Isopropyl-piperidin-4-ol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel ZP 5d aus 9.85 g (42.2 mmol) 1-Benzyl-4-isopropyl-piperidin-4-ol hergestellt.

Ausbeute: 1.13 g (19 % d. Theorie)

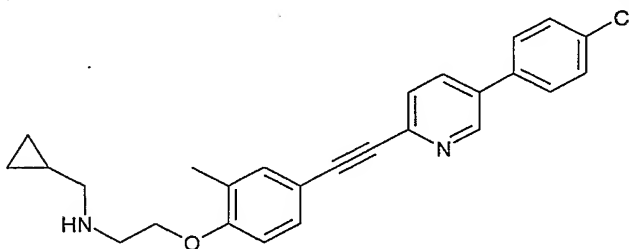
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}$ (M= 143.227)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 144 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 144

R_f-Wert: 0.07 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ NH_3 5:5:0.5).

Beispiel 1.1

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin



1.1a 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol

Unter N_2 -Atmosphäre wurden zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 0.48 g (11 mmol) NaH in 50 mL THF 2.34 g (10 mmol) 4-Iod-2-methyl-phenol portionsweise zugegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur nachgerührt. Dann wurden 0.85 mL (12 mmol) 2-Bromethanol, gelöst in 5 mL THF, zugetropft und 18 h bei RT gerührt. Man versetzte mit 5 mL DMF und erhitze das Reaktionsgemisch für 8 h auf 70°C . Man engte i. vac. ein, nahm den

Rückstand in Wasser auf, extrahierte erschöpfend mit EtOAc und trocknete über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch an Kieselgel (Cyc/EtOAc 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 0.39 g (14% d. Theorie)

5 $C_9H_{11}IO_2$ (M= 278.091)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 279 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 279

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

1.1b 2-(2-Methyl-4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethanol

10 Zu einer entgasten Lösung von 2.225 g (8.000 mmol) 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol, 1.22 mL (8.80 mmol) Trimethylsilylacetylen, 185 mg (0.160 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium und 2.38 mL (24.00 mmol) Piperidin in 50 mL THF wurden unter Argon 31 mg (0.160 mmol) CuI zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend
15 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1) ergab hellbraune Kristalle.

Ausbeute: 1.70 g (86% d. Theorie)

$C_{14}H_{20}O_2Si$ (M= 248.393)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 249 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 249

R_F-Wert: 0.24 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

1.1c 2-(4-Ethynyl-2-methyl-phenoxy)-ethanol

Zu einer Lösung von 16.8 g (67.6 mmol) 2-(2-Methyl-4-trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-
25 ethanol in 500 mL THF wurde bei RT 20.8 g (74.4 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die org. Phase wurde mit Wasser und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere
Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

30 Ausbeute: 12.0 g (quant. Ausbeute)

$C_{11}H_{12}O_2$ (M= 176.212)

ber.: Molpeak (M)⁺: 176 gef.: Molpeak (M)⁺: 176

R_F-Wert: 0.24 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

1.1d 2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-2-methyl-phenoxy]-ethanol

Zu einer entgasten Lösung von 11.98 g (68.00 mmol) 2-(4-Ethynyl-2-methyl-phenoxy)-ethanol 16.11 g (68.00 mmol) 2,5-Dibrompyridin, 0.96 g (1.36 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid und 19.22 mL (136.00 mmol) Diisopropylamin in 500 mL THF wurden
5 0.26 g (1.36 mmol) CuI zugegeben und das Gemisch 4 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand in 800 mL EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wurde mit Wasser und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient DCM / EtOAc 90:10 → 80:20) gereinigt.

10 Ausbeute: 13.20 g (58% d. Theorie)

$C_{16}H_{14}BrNO_2$ (M= 332.192)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 332/334 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 332/334 (Br)

R_f-Wert: 0.39 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1)

1.1e 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol

Zu einer Suspension von 13.20 g (39.74 mmol) 2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-2-methyl-phenoxy]-ethanol, 9.32 g (59.60 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 2.30 g (1.99 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-palladium in 400 mL 1,4-Dioxan wurden 40 mL 2 N wässr. Natriumbicarbonat-Lösung zugegeben und das Gemisch 12 h unter Rückfluss erhitzt. Weitere
20 4.66 g 4-Chlorphenylboronsäure und 1.14 g Tetrakis-triphenylphosphan-palladium wurden zugegeben und das Gemisch 8 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand mit EtOAc und Wasser verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 10.70 g (74% d. Theorie)

25 $C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M= 363.837)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366 (Cl)

R_f-Wert: 0.47 (Kieselgel, DCM/EtOAc 2:1)

1.1f Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester

Zu einer Lösung von 10.70 g (29.41 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol und 4.08 mL (29.41 mmol) Triethylamin in 500 mL THF wurde bei 0 °C 2.74 mL (35.29 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das Gemisch anschliessend 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac.
35 eingengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether und Wasser verrührt, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 11.00 g (85% d. Theorie)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M= 441.928)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 442/444 (Cl)

HPLC-MS: 6.36 min (Methode C)

5

1.1g (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-
cyclopropylmethyl-amin

Eine Mischung von 1.00 g (2.26 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester, 0.99 mL (11.32 mmol) C-Cyclopropylmethylamin und
10 1.92 mL (11.32 mmol) Ethyldiisopropylamin in 15 mL DMF wurde 3 Tage bei 60 °C gerührt und anschliessend i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ges. wässr. Ammoniak 19:1:0.1) gereinigt. Der Rückstand wurde in DCM gelöst, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac.
15 eingengt. Der Rückstand wurde mit PE verrührt, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 270 mg (29% d. Theorie)

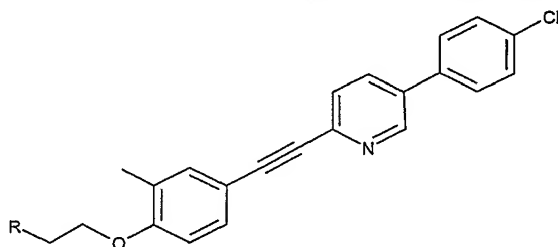
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M= 416.942)

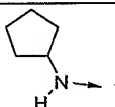
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 417/419 (Cl)

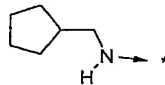
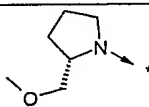
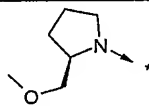
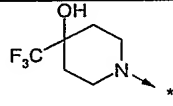
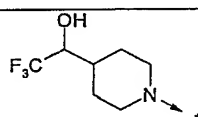
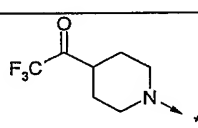
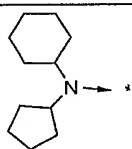
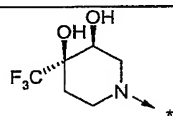
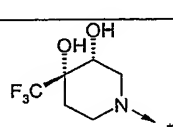
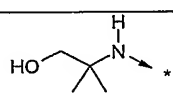
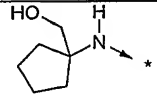
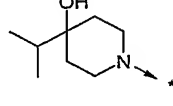
R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ges. wässr. Ammoniak 9:1:0.1)

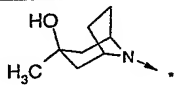
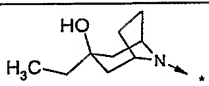
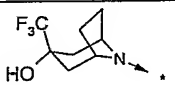
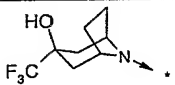
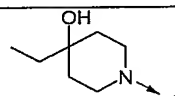
20 HPLC-MS: 8.21 min (Methode A)

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester (Beispiel 1.1f) hergestellt:



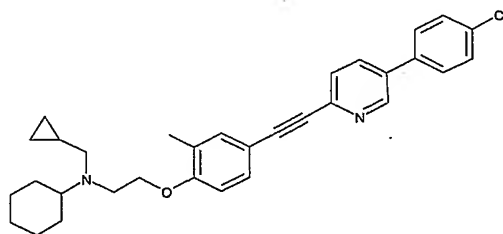
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
1.2		66	$C_{27}H_{27}ClN_2O$	431/433 [M+H] ⁺	8.90 (A)

1.3		42	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	5.91 (B)
1.4		30	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	8.65 (A)
1.5		26	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	8.65 (A)
1.6		66	$C_{28}H_{26}ClF_3N_2O_2$	515/517 [M+H] ⁺	8.50 (A)
1.7		28	$C_{29}H_{28}ClF_3N_2O_2$	529/531 [M+H] ⁺	8.85 (A)
1.8		11	$C_{29}H_{26}ClF_3N_2O_2$	527/529 [M+H] ⁺	8.85 (A)
1.9		6	$C_{33}H_{37}ClN_2O$	513/515 [M+H] ⁺	6.12 (B)
1.10		39	$C_{28}H_{26}ClF_3N_2O_3$	531/533 [M+H] ⁺	8.20 (A)
1.11		15	$C_{28}H_{26}ClF_3N_2O_3$	531/533 [M+H] ⁺	8.30 (A)
1.12		86	$C_{26}H_{27}ClN_2O_2$	435/437 [M+H] ⁺	5.20 (B)
1.13		81	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	5.45 (B)
1.14		54	$C_{30}H_{33}ClN_2O_2$	489/491 [M+H] ⁺	5.1 (H)

1.15		98	$C_{30}H_{31}ClN_2O_2$	487/489 [M+H] ⁺	
1.16		92	$C_{31}H_{33}ClN_2O_2$	501/503 [M+H] ⁺	5.04 (H)
1.17		84	$C_{30}H_{28}ClF_3N_2O_2$	541/543 [M+H] ⁺	5.18 (H)
1.18		82	$C_{30}H_{28}ClF_3N_2O_2$	541/543 [M+H] ⁺	5.13 (H)
1.19		93	$C_{29}H_{31}ClN_2O_2$	475/477 [M+H] ⁺	4.9 (H)

Beispiel 2.1

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopropylmethyl-amin



5

Zu einer Lösung von 60 mg (0.14 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopropylmethyl-amin in 10 mL THF wurden 30 µL (0.29 mmol) Cyclohexanon, 1 Tropfen AcOH und 128 mg (0.68 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und das Gemisch 24 h bei RT gerührt. 5 mL DCM, 30 µL (0.29 mmol) Cyclohexanon und 36 mg (0.58 mmol) Natriumcyanoborhydrid wurden zugegeben und das Gemisch weitere 3 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wurde mit halbkonz. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Cyc/EtOAc 1:1) gereinigt und mit PE verrieben.

15

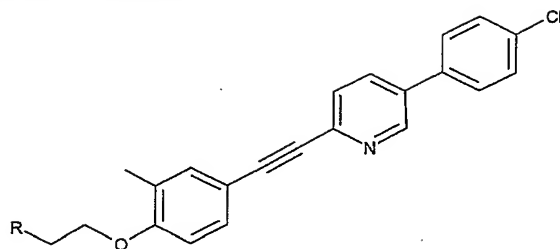
Ausbeute: 4.5 mg (6% d. Theorie)

$C_{32}H_{35}ClN_2O$ (M= 499.086)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 499/501 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 499/501 (Cl)

HPLC-MS: 9.85 min (Methode A)

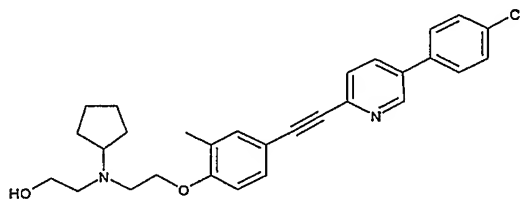
Analog wurden folgende Beispiele hergestellt:



Beispiel (aus Beispiel)	R	Ausbeute (%)	Summen- formel	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
2.2 (aus 1.2)		3	$C_{32}H_{35}ClN_2O$	499/501 [M+H] ⁺	
2.3 (aus 1.2)		45	$C_{31}H_{33}ClN_2O$	485/487 [M+H] ⁺	6.50 (B)
2.4 (aus 1.3)		37	$C_{32}H_{35}ClN_2O$	499/501 [M+H] ⁺	6.91 (B)
2.5 (aus 1.3)		81	$C_{33}H_{37}ClN_2O$	513/515 [M+H] ⁺	7.10 (B)
2.6 (aus 1.3)		62	$C_{34}H_{39}ClN_2O$	527/529 [M+H] ⁺	7.60 (B)

5 Beispiel 3.1

2-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amino]-ethanol



Zu einer Lösung von 86.2 mg (0.20 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amin in 2 mL DMF wurden 55 mg (0.40 mmol) Kaliumcarbonat und 28 µL (0.40 mmol) 2-Bromethanol zugegeben und das Gemisch 24 h bei RT gerührt. Weitere 55 mg (0.40 mmol) Kaliumcarbonat und 28 µL (0.40 mmol) 2-Bromethanol wurden zugegeben und das Gemisch 8 h bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels MPLC (Kieselgel, EtOAc/MeOH 95:5) und dann MPLC (Alox, Cyc/EtOAc 8:2) gereinigt und mit DIPE verrieben.

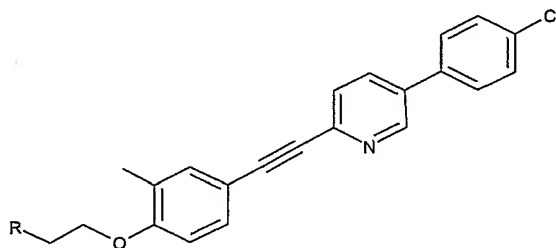
10 Ausbeute: 2.9 mg (3% d. Theorie)

$C_{29}H_{31}ClN_2O_2$ (M= 475.021)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477 (Cl)

R_f-Wert: 0.26 (Kieselgel, EtOAc/MeOH 95:5)

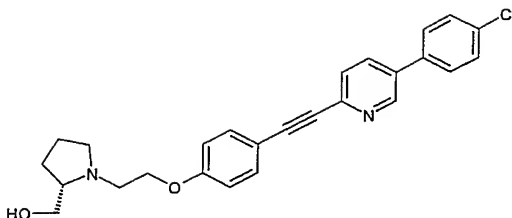
15 Analog wurden folgende Beispiele hergestellt:



Beispiel (aus Beispiel)	R	Ausbeute (%)	Summen- formel	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
3.2 (aus 1.2)		23	$C_{30}H_{33}ClN_2O_2$	489/491 [M+H] ⁺	5.60 (B)
3.3 (aus 1.3)		28	$C_{31}H_{35}ClN_2O_2$	503/505 [M+H] ⁺	6.07 (B)
3.4 (aus 1.3)		13	$C_{30}H_{33}ClN_2O_2$	489/491 [M+H] ⁺	5.96 (B)

Beispiel 4.1

[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol



4.1a 2-(4-Trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1b ausgehend von 15.10 g (57.18 mmol) 2-(4-Iod-phenoxy)-ethanol erhalten.

5 Ausbeute: 12.20 (91% d. Theorie)

$C_{13}H_{18}O_2Si$ (M= 234.366)

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4)

4.1b 2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethanol

10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1c ausgehend von 12.20 g (52.05 mmol) 2-(4-Trimethylsilanylethynyl-phenoxy)-ethanol erhalten.

Ausbeute: 7.70 g (91% d. Theorie)

$C_{10}H_{10}O_2$ (M= 162.185)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 163 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 163

15 R_f -Wert: 0.32 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4)

4.1c 2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1d ausgehend von 7.70 g (47.48 mmol) 2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethanol und 11.37 g (48.00 mmol) 2,5-Dibrompyridin erhalten.

20 Ausbeute: 7.40 g (49% d. Theorie)

$C_{15}H_{12}BrNO_2$ (M= 318.165)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 318/320 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 318/320 (Br)

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, PE/EtOAc 6:4)

4.1d 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1e aus 2-[4-(5-Brom-pyridin-2-ylethynyl)-phenoxy]-ethanol und 5.47 g (35.00 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure hergestellt.

Ausbeute: 4.40 g (54% d. Theorie)

$C_{21}H_{16}ClNO_2$ (M= 349.810)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 350/352 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 350/352 (Cl)

HPLC-MS: 9.10 min (Methode A)

4.1e Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1f ausgehend von 4.40 g (12.58 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol erhalten.

Ausbeute: 4.50 g (84% d. Theorie)

5 $C_{22}H_{18}ClNO_4S$ (M= 427.901)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430 (Cl)

R_F-Wert: 0.88 (Kieselgel, EtOAc)

4.1f [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-

10 methanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester und (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-methanol hergestellt.

Ausbeute: 170 mg (79% d. Theorie)

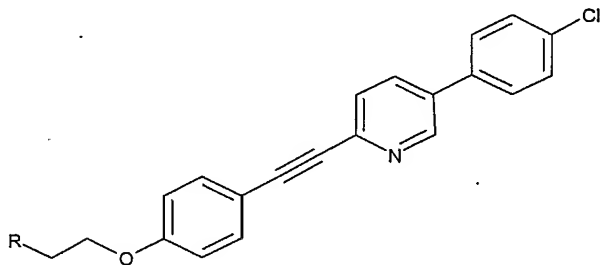
15 $C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 432.942)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433/435 (Cl)

HPLC-MS: 4.75 min (Methode B)

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester (Beispiel 4.1e) hergestellt:

20



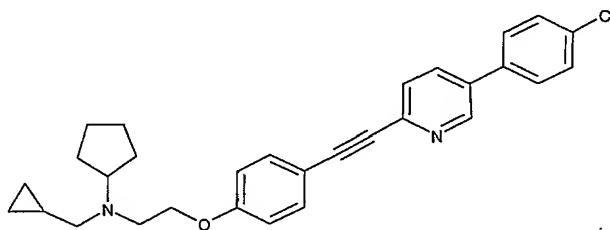
Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC in min (Methode)
4.2		41	$C_{31}H_{33}ClN_2O$	485/487 [M+H] ⁺	6.24 (B)
4.3		50	$C_{27}H_{24}ClF_3N_2O_2$	501/503 [M+H] ⁺	5.26 (A)

4.4		9	$C_{28}H_{26}ClF_3N_2O_2$	515/517 [M+H] ⁺	5.38 (B)
4.5		19	$C_{28}H_{24}ClF_3N_2O_2$	513/515 [M+H] ⁺	8.04 (A)
4.6		66	$C_{28}H_{29}ClN_2O$	445/447 [M+H] ⁺	5.61 (B)
4.7		45	$C_{27}H_{24}ClF_3N_2O_3$	517/519 [M+H] ⁺	7.70 (A)
4.8		22	$C_{27}H_{24}ClF_3N_2O_3$	517/519 [M+H] ⁺	7.90 (A)
4.9		80	$C_{29}H_{29}ClN_2O_2$	473/475 [M+H] ⁺	5.35 (B)
4.10		92	$C_{30}H_{31}ClN_2O_2$	487/489 [M+H] ⁺	5.31 (B)
4.11			$C_{29}H_{26}ClF_3N_2O_2$	527/529 [M+H] ⁺	5.58 (B)
4.12		46	$C_{29}H_{26}ClF_3N_2O_2$	527/529 [M+H] ⁺	
4.13		80	$C_{24}H_{23}ClN_2O_2$	407/409 [M+H] ⁺	4.95 (B)
4.14		83	$C_{25}H_{25}ClN_2O_2$	421/423 [M+H] ⁺	4.98 (B)
4.15		87	$C_{25}H_{25}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	5.26 (B)

4.16		53	$C_{29}H_{31}ClN_2O_2$	475/77 [M+H] ⁺	4.9 (H)
4.17		76	$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$	461/463 [M+H] ⁺	4.7 (H)

Beispiel 5.1

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-cyclopropylmethyl-amin



5

5.1a (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 4.1f ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester (Beispiel 4.1e) und C-Cyclopropylmethylamin hergestellt.

10 Ausbeute: 700 mg (43% d. Theorie)

$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M= 402.916)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 403/405 (Cl)

HPLC-MS: 5.08 min (Methode B)

15 5.1b (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-cyclopropylmethyl-amin

Eine Mischung von 80.6 mg (0.20 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin, 35 µL (0.40 mmol) Cyclopentanon und ein Tropfen AcOH in 10 mL THF wurde 15 min gerührt. 169.5 mg (0.80 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid wurden zugegeben und das Gemisch 24 h bei RT gerührt. Weitere 17.5 µL Cyclopentanon und 85 mg Natriumtriacetoxyborhydrid wurden zugegeben und nochmals 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit ges. wässr. Kaliumcarbonat-Lösung basisch gestellt und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH/konz. wässr. Ammoniak 98:2:0.2) gereinigt und mit DIPE verrührt.

25

Ausbeute: 22 mg (23% d. Theorie)

$C_{30}H_{31}ClN_2O$ (M= 471.033)

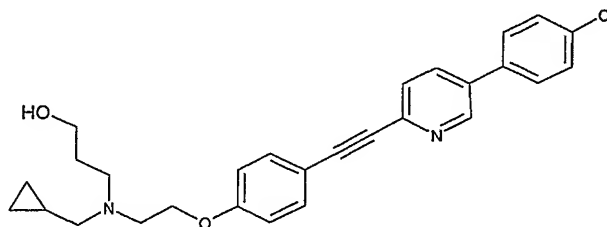
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 471/473 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 471/473 (Cl)

HPLC-MS: 5.83 min (Methode B)

5

Beispiel 6.1

3-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amino]-propan-1-ol



- 10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 3.1 ausgehend von (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin (Beispiel 5.1a) und 3-Brompropanol erhalten.

Ausbeute: 9 mg (10% d. Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$ (M= 460.995)

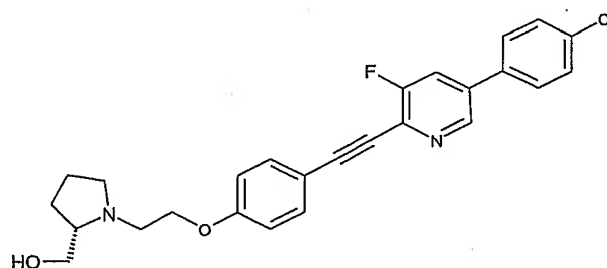
- 15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 (Cl)

HPLC-MS: 5.14 min (Methode B)

Beispiel 7.1

[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

20



7.1a 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin

- 25 Zu einer Lösung von 6.50 g (25.80 mmol) 2,5-Dibrom-pyridin-3-ylamin und 15 mL konz. wässr. HCl (180.62 mmol) in 15 mL Wasser wurde bei -5°C eine Lösung von 1.78 g (25.80 mmol) Natriumnitrit in 3.5 mL Wasser zugetropft und das Gemisch 30 min gerührt. Bei 0 °C wurden 11.41 mL (77.41 mmol) Hexafluorphosphorsäure (60% in Wasser) zugegeben und das Gemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Das gebildete Diazoniumsalz wurde abfiltriert, mit kaltem

Wasser, Isopropanol und Diethylether gewaschen und im Exsikkator i. vac. getrocknet. PE (100-140 °C) wurde auf 90 °C erhitzt, portionenweise das Diazoniumsalz zugegeben und das Gemisch gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit ges. wässr. Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und die

5 wässr. Phase mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde in DCM gelöst, über Kieselgel filtriert und das Filtrat i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 3.30 (51% d. Theorie)

10 $C_5H_2Br_2FN$ (M= 254.883)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255/257 (2Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 253/255/257 (2Br)

R_F-Wert: 0.63 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

7.1b 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-3-fluor-pyridin

15 Unter einer Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 3.20 g (12.56 mmol) 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin, 5.22 mL Triethylamin (37.67 mmol), 59.8 mg (0.31 mmol) CuI und 220.3 mg (0.31 mmol) Bis-triphenylphosphan-palladium(II)-chlorid in 30 mL abs. THF bei 15 °C 2.62 mL (13.811 mmol) tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. 1 mL tert-Butyl-ethinyl-dimethyl-silan wurde zugegeben und erneut 1 h bei RT

20 gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wurde mit halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung, 5%-igem wässr. Ammoniak und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/DCM 9:1) gereinigt.

25 Ausbeute: 1.62 g (41% d. Theorie)

$C_{13}H_{17}BrFNSi$ (M= 314.269)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316 (Br)

HPLC-MS: 7.85 min (Methode B)

30 7.1c 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin

Zu einer Lösung von 1.61 g (5.14 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-3-fluor-pyridin und 0.90 g (5.65 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure in 30 mL 1,4-Dioxan wurde 10 mL MeOH, 10 mL 2 N wässr. Natriumcarbonat-Lösung und 94 mg (0.13 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid zugegeben und das Gemisch 15 min unter

35 Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeeengt und mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde mit Wasser und halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung

- 60 -

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/DCM 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.25 g (70% d. Theorie)

$C_{19}H_{21}ClFNSi$ (M= 345.913)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 346/348 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 346/348 (Cl)

HPLC-MS: 8.83 min (Methode B)

7.1d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin

10 Zu einer Lösung von 1.25 g (3.61 mmol) 2-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin in 30 mL DCM wurden bei RT 1.14 g (3.61 mmol) TBAF zugegeben und das Gemisch 2 h gerührt. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Der Rückstand wurde mit PE verrührt, der Niederschlag abfiltriert, mit PE gewaschen und an Luft getrocknet.

Ausbeute: 0.72 g (86% d. Theorie)

15 $C_{13}H_7ClFN$ (M= 231.653)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 232/234 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 232/234 (Cl)

HPLC-MS: 5.81 min (Methode B)

7.1e 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethanol

20 Unter einer Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 0.82 g (3.11 mmol) 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol, 0.72 g (2.11 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-3-fluor-pyridin, 57 mg (0.078 mmol) [1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid und 0.86 mL (6.22 mmol) Triethylamin in 20 mL THF 14.8 mg (0.078 mmol) CuI zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc versetzt, der
25 Niederschlag abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat und die org. Waschlösungen wurden mit 5%-igem wässr. Ammoniak und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.20 g (18% d. Theorie)

30 $C_{21}H_{15}ClFNO_2$ (M= 367.800)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 368/370 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 368/370 (Cl)

HPLC-MS: 5.94 min (Methode B)

7.1f Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester

Zu einer Lösung von 0.20 g (0.544 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol und 0.11 mL (0.816 mmol) Triethylamin in 10 mL DCM wurden bei 0 °C 63 μ L (0.816 mmol) Methansulfonylchlorid zugetropft und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Weitere 0.11 mL (0.816 mmol) Triethylamin und 63 μ L (0.816 mmol) Methansulfonylchlorid wurden zugegeben und das Gemisch 8 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt, die org. Phase mit Wasser und verd. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 0.24 g (99% d. Theorie)

$C_{22}H_{17}ClFNO_4S$ (M= 445.892)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448 (Cl)

HPLC-MS: 6.19 min (Methode B)

7.1g [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester (Beispiel 7.1f) und (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-methanol erhalten.

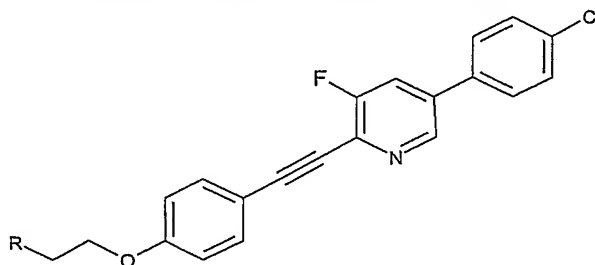
Ausbeute: 35 mg (43% d. Theorie)

$C_{26}H_{24}ClFN_2O_2$ (M= 450.932)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 451/453 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 451/453 (Cl)

HPLC-MS: 4.91 min (Methode B)

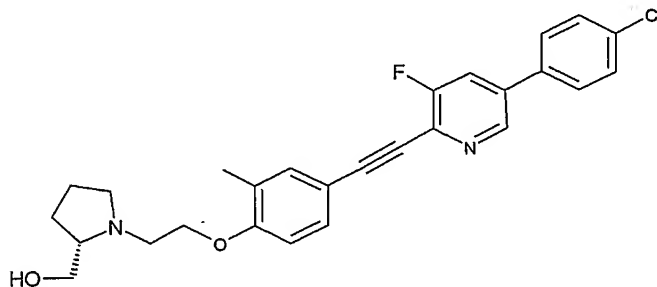
Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester (Beispiel 7.1f) hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
7.2		38	C ₂₄ H ₂₀ ClFN ₂ O	407/409 [M+H] ⁺	7.33 (Methode F)
7.3		75	C ₂₇ H ₂₆ ClFN ₂ O ₂	465/467 [M+H] ⁺	4.69 (Methode D)
7.4		76	C ₂₈ H ₂₆ ClFN ₂ O ₂	477/479 [M+H] ⁺	4.54 (Methode D)
7.5		62	C ₂₇ H ₂₆ ClFN ₂ O ₂	465/467 [M+H] ⁺	4.42 (Methode D)
7.6		82	C ₂₆ H ₂₄ ClFN ₂ O ₂	451/453 [M+H] ⁺	4.43 (Methode D)
7.7		73	C ₂₇ H ₂₆ ClFN ₂ O ₃	481/483 [M+H] ⁺	5.24 (Methode D)
7.8		60	C ₂₇ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O ₂	519/521 [M+H] ⁺	5.78 (Methode D)
7.9		19	C ₂₈ H ₂₆ ClFN ₂ O ₂	477/479 [M+H] ⁺	5.55 (Methode D)

Beispiel 8.1

[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol



8.1a 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol

Das Produkt wurde analog Beispiel 1.1a hergestellt.

Ausbeute: 11.4 g (96% d. Theorie)

$C_9H_{11}IO_2$ (M= 278.087)

5 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2)

8.1b 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol

Das Produkt wurde analog Beispiel 7.1e ausgehend von 2-(4-Iod-2-methyl-phenoxy)-ethanol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-3-fluor-pyridin hergestellt.

10 Ausbeute: 1.40 g (68% d. Theorie)

$C_{22}H_{17}ClFNO_2$ (M= 381.827)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 382/384 (CI) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 382/384 (CI)

HPLC-MS: 6.29 min (Methode B)

15 8.1c Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1f ausgehend von 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethanol hergestellt.

Ausbeute: 0.77 g (46% d. Theorie)

20 $C_{23}H_{19}ClFNO_4S$ (M= 459.918)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 (CI) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 (CI)

HPLC-MS: 6.51 min (Methode B)

25 8.1d [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester und (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-methanol erhalten.

Ausbeute: 36 mg (59% d. Theorie)

30 $C_{27}H_{26}ClFN_2O_2$ (M= 464.959)

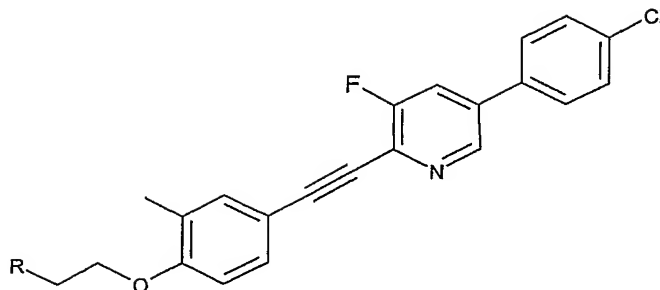
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467 (CI) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467 (CI)

HPLC-MS: 5.60 min (Methode D)

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-

35 phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylester (Beispiel 8.1c) hergestellt:

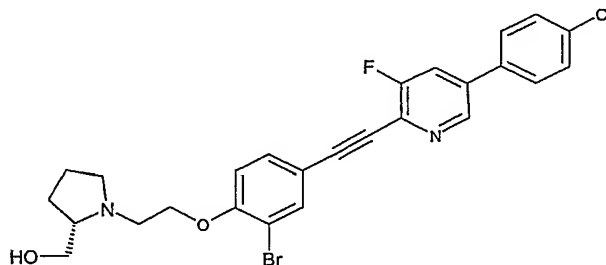
- 64 -



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
8.2		74	$C_{28}H_{28}ClFN_2O_2$	479/481 [M+H] ⁺	5.83 (Methode D)
8.3		70	$C_{28}H_{28}ClFN_2O$	463/465 [M+H] ⁺	6.01 (Methode D)
8.4		69	$C_{29}H_{28}ClFN_2O_2$	491/493 [M+H] ⁺	5.66 (Methode D)
8.5		34	$C_{29}H_{28}ClFN_2O_2$	491/493 [M+H] ⁺	5.79 (Methode D)
8.6		78	$C_{28}H_{28}ClFN_2O_2$	479/481 [M+H] ⁺	5.60 (Methode D)

Beispiel 9.1

[(S)-1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol



9.1a 2-(2-Brom-4-iod-phenoxy)-ethanol

Das Produkt wurde analog Beispiel 1.1a hergestellt.

Ausbeute: 18.5 g (52% d. Theorie)

$C_8H_8BrIO_2$ (M= 342.956)

R_f -Wert: 0.18 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

9.1b 2-{2-Brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol

5 Das Produkt wurde analog Beispiel 7.1e ausgehend von 2-(2-Brom-4-iod-phenoxy)-ethanol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-3-fluor-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 1.60 g (82% d. Theorie)

$C_{21}H_{14}BrClFNO_2$ (M= 446.697)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448/450 (BrCl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448/450 (BrCl)

10 HPLC-MS: 6.38 min (Methode B)

9.1c Methansulfonsäure-2-{2-brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester

15 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1f ausgehend von 2-{2-Brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol hergestellt.

Ausbeute: 1.00 g (53% d. Theorie)

$C_{22}H_{16}BrClFNO_4S$ (M= 524.788)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 524/526/528 (BrCl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 524/526/528 (BrCl)

HPLC-MS: 6.58 min (Methode B)

20

9.1d [(S)-1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

25 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{2-brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester und (S)-1-Pyrrolidin-2-yl-methanol erhalten.

Ausbeute: 37 mg (61% d. Theorie)

$C_{26}H_{23}BrClFN_2O_2$ (M= 529.828)

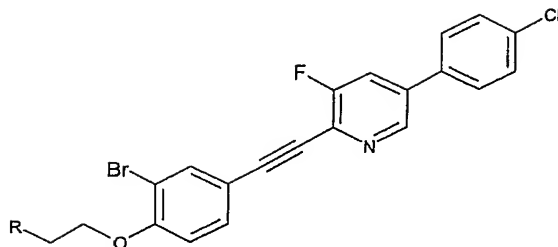
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 529/531/533 (BrCl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 529/531/533 (BrCl)

HPLC-MS: 5.69 min (Methode D)

30

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{2-brom-4-[5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester (Beispiel 9.1c) hergestellt:

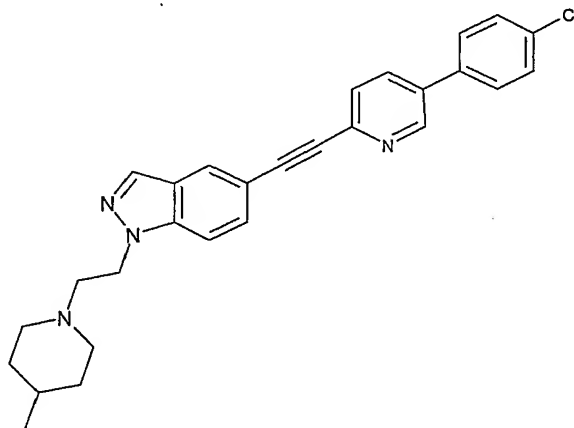
- 66 -



Beispiel	R	Aus- beute (%)	Summenformel	Massen- spektrum	Retentionszeit t HPLC in min (Methode)
9.2		17	$C_{28}H_{25}BrClFN_2O_2$	555/557/559 [M+H] ⁺	5.88 (Methode D)
9.3		63	$C_{27}H_{25}BrClFN_2O_2$	543/545/547 [M+H] ⁺	6.00 (Methode D)
9.4		64	$C_{27}H_{25}BrClFN_2O_2$	543/545/547 [M+H] ⁺	5.68 (Methode D)
9.5		55	$C_{27}H_{25}BrClFN_2O$	527/529/531 [M+H] ⁺	6.12 (Methode D)
9.6		69	$C_{28}H_{25}BrClFN_2O_2$	555/557/559 [M+H] ⁺	5.77 (Methode D)

Beispiel 10.1

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indazol



5

10.1a 2-(5-Iod-indazol-1-yl)-ethanol

Das Produkt wurde analog Beispiel 1.1a hergestellt.

Ausbeute: 1.70 g (42% d. Theorie)

$C_9H_9IN_2O$ (M= 288.085)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 289 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 289

5 10.1b 2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indazol-1-yl}-ethanol

Das Produkt wurde analog Beispiel 7.1e ausgehend von 2-(5-Iod-indazol-1-yl)-ethanol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 1.60 g (73% d. Theorie)

$C_{22}H_{16}ClN_3O$ (M= 373.835)

10 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 374/376 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 374/376 (Cl)

10.1c Methansulfonsäure-2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indazol-1-yl}-ethylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1f ausgehend von 2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indazol-1-yl}-ethanol hergestellt.

15 Ausbeute: 1.80 g (77% d. Theorie)

$C_{23}H_{18}ClN_3O_3S$ (M= 451.926)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 452/454 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 452/454 (Cl)

HPLC-MS: 5.87 min (Methode B)

20 10.1d 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indazol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indazol-1-yl}-ethylester und 4-Methylpiperidin erhalten.

Ausbeute: 78 mg (78% d. Theorie)

25 $C_{28}H_{27}ClN_4$ (M= 454.994)

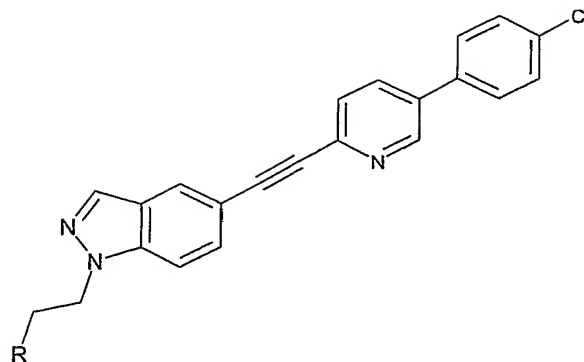
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 455/457 (Cl)

HPLC-MS: 5.53 min (Methode D)

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{5-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indazol-1-yl}-ethylester (Beispiel 10.1c) hergestellt:

30

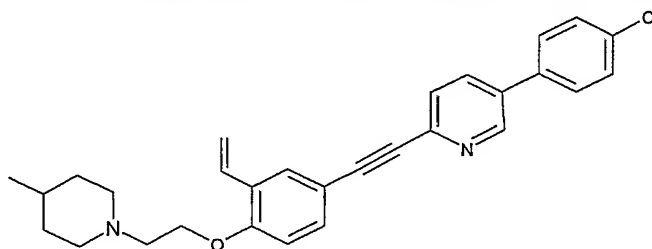
- 68 -



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC in min (Methode)
10.2		92	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₄ O	457/459 [M+H] ⁺	5.16 (Methode D)
10.3		77	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₄ O	470/472 [M+H] ⁺	5.17 (Methode D)
10.4		35	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₄	469/471 [M+H] ⁺	5.54 (Methode D)

Beispiel 11.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-vinyl-phenylethynyl}-pyridin



5

11.1a 2-(2-Hydroxy-ethoxy)-5-iod-benzaldehyd

Unter einer Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 11.75 g (47.945 mmol) 5-Brom-2-(2-hydroxy-ethoxy)-benzaldehyd in 50 mL 1,4-Dioxan 0.91 g (4.80 mmol) CuI, 14.37 g (95.89 mmol) NaI und 6.13 mL (57.53 mmol) N,N'-Dimethyl-ethan-1,2-diamin zugegeben und das

10 Gemisch 16 bei 110 °C gerührt. Weitere 6.13 mL (57.53 mmol) N,N'-Dimethyl-ethan-1,2-diamin wurden zugegeben und das Gemisch 8 h bei 110 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 12%-iger wässr. HCl angesäuert und 30 min gerührt. Die wässr.

Phase wurde mit EtOAc erschöpfend extrahiert, die org. Phase mit verd. wässr. Ammoniak-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 9.78 g (52% d. Theorie)

$C_9H_9IO_3$ (M= 292.070)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 292 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 292

11.1b 2-(4-Iod-2-vinyl-phenoxy)-ethanol

Unter einer Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 6.36 g (17.80 mmol) Methyl-triphenylphosphoniumbromid in abs. THF bei 0 °C 6.85 mL (17.12 mmol) n-BuLi (2.5 M in
10 Hexan) zugegeben und 15 min bei 0 °C gerührt. 2.00 g (6.85 mmol) 5-Brom-2-(2-hydroxy-ethoxy)-benzaldehyd wurden zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Ges. wässr. Ammoniumchlorid-Lösung wurde zugegeben und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2) gereinigt.

15 Ausbeute: 0.53 g (27% d. Theorie)

$C_{10}H_{11}IO_2$ (M= 290.098)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 291 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 291

R_F-Wert: 0.23 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2)

20 11.1c 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-vinyl-phenoxy}-ethanol

Das Produkt wurde analog Beispiel 7.1e ausgehend von 2-(4-Iod-2-vinyl-phenoxy)-ethanol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 0.66 g (96% d. Theorie)

$C_{23}H_{18}ClNO_2$ (M= 375.847)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 (Cl)

HPLC-MS: 6.21 min (Methode B)

11.1d Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-vinyl-phenoxy}-ethylester

30 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1f ausgehend von 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-vinyl-phenoxy}-ethanol hergestellt.

Ausbeute: 0.23 g (29% d. Theorie)

$C_{24}H_{20}ClNO_4S$ (M= 453.939)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 454/456 (Cl)

35 HPLC-MS: 6.40 min (Methode B)

11.1e 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-vinyl-phenylethynyl}-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-vinyl-phenoxy}-ethylester und 4-Methyl-piperidin erhalten.

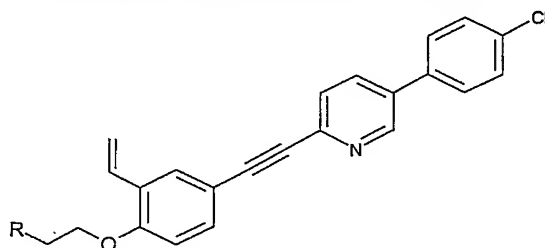
Ausbeute: 40 mg (72% d. Theorie)

$C_{29}H_{29}ClN_2O$ (M= 457.006)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl)

HPLC-MS: 6.06 min (Methode A)

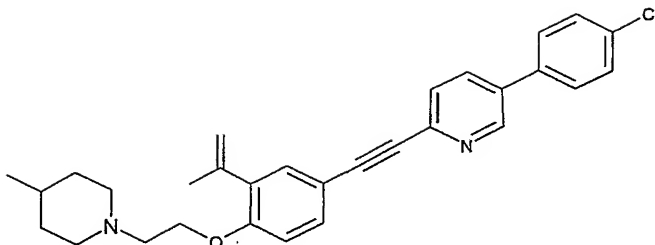
Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-vinyl-phenoxy}-ethylester (Beispiel 11.1d) hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC in min (Methode)
11.2		35	$C_{29}H_{29}ClN_2O_2$	473/475 [M+H] ⁺	5.68 (Methode A)
11.3		72	$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$	459/461 [M+H] ⁺	5.67 (Methode A)
11.4		16	$C_{30}H_{31}ClN_2O$	471/473 [M+H] ⁺	6.64 (Methode A)

Beispiel 12.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-isopropenyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin



12.1a 1-[5-Brom-2-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-ethanon

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1a ausgehend von 1-(5-Brom-2-hydroxy-phenyl)-ethanon hergestellt.

5 Ausbeute: 7.30 g (30% d. Theorie)

$C_{10}H_{11}BrO_3$ (M= 259.097)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 259/261 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 259/261 (Br)

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

10 12.1b 1-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-5-iod-phenyl]-ethanon

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 11.1a ausgehend von 1-[5-Brom-2-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-ethanon hergestellt.

Ausbeute: 7.50 g (87% d. Theorie)

$C_{10}H_{11}IO_3$ (M= 306.097)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 307 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 307

HPLC-MS: 4.79 min (Methode B)

12.1c 2-(4-Iod-2-isopropenyl-phenoxy)-ethanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 11.1b ausgehend von 1-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-5-iod-phenyl]-ethanon und unter Verwendung von Kalium-tert-butylat als Base hergestellt.

20 Ausbeute: 2.50 g (43% d. Theorie)

Ausbeute: 2.50 g (43% d. Theorie)

$C_{11}H_{13}IO_2$ (M= 304.124)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 305 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 305

HPLC-MS: 5.65 min (Methode B)

25

12.1d 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 2-(4-Iod-2-isopropenyl-phenoxy)-ethanol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 1.00 g (60% d. Theorie)

30 $C_{24}H_{20}ClNO_2$ (M= 389.874)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 390/392 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 390/392 (Cl)

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

12.1e Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethylester

5 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1f ausgehend von 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethanol hergestellt.

Ausbeute: 0.95 g (79% d. Theorie)

C₂₅H₂₂ClNO₄S (M= 467.965)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 468/470 (Cl)

10 R_F-Wert: 0.95 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

12.1f 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-isopropenyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

15 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethylester und 4-Methyl-piperidin hergestellt.

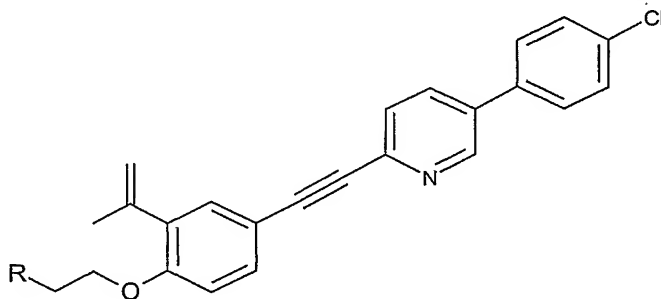
Ausbeute: 53 mg (75% d. Theorie)

C₃₀H₃₁ClN₂O (M= 471.033)

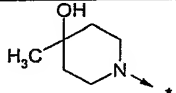
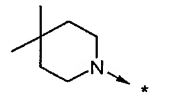
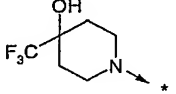
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 471/473 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 471/473 (Cl)

20 HPLC-MS: 6.15 min (Methode D)

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethylester (Beispiel 12.1f) hergestellt:

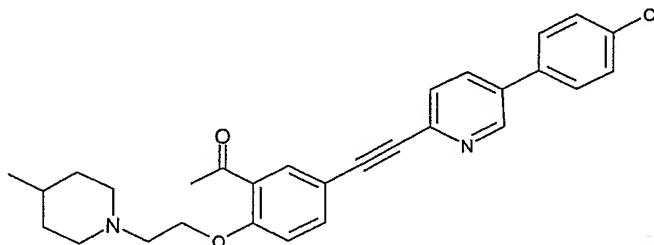


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentions-zeit HPLC in min (Methode)
12.2		83	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	5.80 (Methode D)

12.3		82	$C_{30}H_{31}ClN_2O_2$	487/489 [M+H] ⁺	5.80 (Methode D)
12.4		30	$C_{31}H_{33}ClN_2O$	485/487 [M+H] ⁺	6.30 (Methode D)
12.5		53	$C_{33}H_{28}ClF_3N_2O_2$	541/543 [M+H] ⁺	6.15 (Methode D)

Beispiel 13.1

1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon



13.1a 1-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-ethanon

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 1-[2-(2-Hydroxy-ethoxy)-5-iod-phenyl]-ethanon und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 0.90 g (70% d. Theorie)

$C_{23}H_{18}ClNO_3$ (M= 391.847)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 392/394 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 392/394 (Cl)

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

13.1b Methansulfonsäure-2-{2-acetyl-4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1f ausgehend von 1-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-hydroxy-ethoxy)-phenyl]-ethanon hergestellt.

Ausbeute: 0.90 g (83% d. Theorie)

$C_{24}H_{20}ClNO_5S$ (M= 469.938)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 470/472 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 470/472 (Cl)

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

13.1c 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{2-acetyl-4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester und 4-Methyl-piperidin hergestellt.

Ausbeute: 0.40 g (88% d. Theorie)

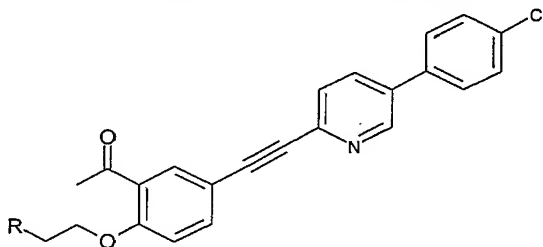
$C_{29}H_{29}ClN_2O_2$ (M= 473.006)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 473/375 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 473/475 (Cl)

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

10

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{2-acetyl-4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester (Beispiel 13.1b) hergestellt:

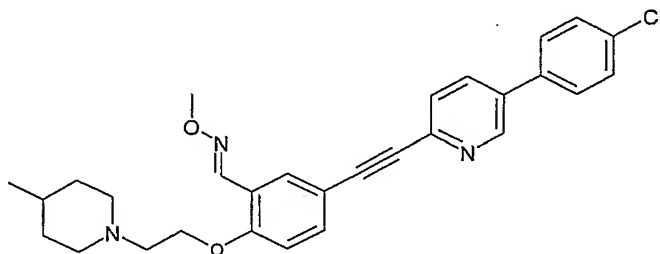


Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
13.2		54	$C_{28}H_{27}ClN_2O_3$	475/477 [M+H] ⁺	4.92 (Methode B)
13.3		55	$C_{29}H_{29}ClN_2O_3$	489/491 [M+H] ⁺	4.88 (Methode B)
13.4		30	$C_{30}H_{31}ClN_2O_2$	487/489 [M+H] ⁺	5.79 (Methode D)
13.5		60	$C_{29}H_{26}ClF_3N_2O_3$	543/545 [M+H] ⁺	5.70 (Methode D)

15

Beispiel 14.1

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim



14.1a 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-hydroxy-ethoxy)-benzaldehyd

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 2-(2-Hydroxy-ethoxy)-5-iod-benzaldehyd und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 5.53 g (86% d. Theorie)

$C_{22}H_{16}ClNO_3$ (M= 377.820)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 378/380 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 378/380 (Cl)

HPLC-MS: 5.79 min (Methode B)

14.1b Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-formyl-phenoxy}-ethylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1f ausgehend von 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-hydroxy-ethoxy)-benzaldehyd hergestellt.

Ausbeute: 3.40 g (50% d. Theorie)

$C_{23}H_{18}ClNO_5S$ (M= 455.911)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 456/458 (Cl)

HPLC-MS: 6.05 min (Methode B)

14.1c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-formyl-phenoxy}-ethylester und 4-Methyl-piperidin hergestellt.

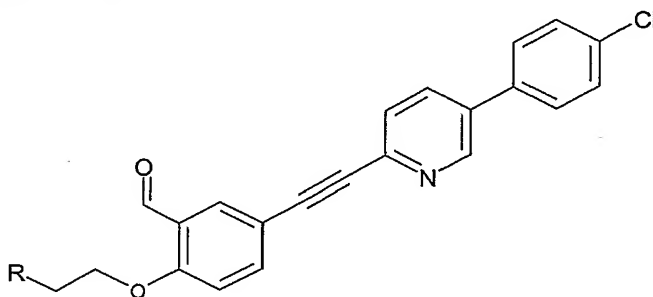
Ausbeute: 186 mg (62% d. Theorie)

$C_{28}H_{27}ClN_2O_2$ (M= 458.979)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 459/461 (Cl)

HPLC-MS: 5.45 min (Methode B)

Analog wurden folgende Zwischenprodukte ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-formyl-phenoxy}-ethylester (Beispiel 14.1b) hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
14.2c		86	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₃	461/463 [M+H] ⁺	7.47 (Methode B)
14.3c		66	C ₂₇ H ₂₅ ClN ₂ O ₃	461/463 [M+H] ⁺	4.86 (Methode B)
14.4c		92	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	5.48 (Methode D)
14.5c		48	C ₂₉ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	5.60 (Methode B)
14.6c		37	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	431/433 [M+H] ⁺	4.90 (Methode B)

5

14.1d 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim

Zu einer Lösung von 85 mg (0.185 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd (Beispiel 14.1c) in 2 mL Acetonitril/EtOH (1:1) wurden 22 mg (0.257 mmol) O-Methyl-hydroxylamin-hydrochlorid und 36 µL (0.257 mmol) Triethylamin zugegeben und das Gemisch 16 h bei 75 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und die wässr. Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Ausbeute: 40 mg (44% d. Theorie)

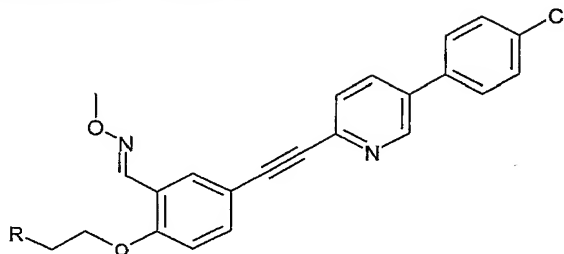
10

$C_{29}H_{30}ClN_3O_2$ (M= 488.020)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 488/490 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 488/490 (Cl)

HPLC-MS: 6.04 min (Methode A)

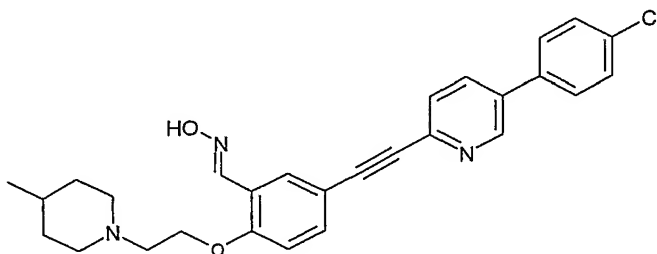
5 Analog wurden folgende Beispiele hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
14.2 (aus 14.2c)		92	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	490/492 [M+H] ⁺	5.04 (Methode A)
14.3 (aus 14.3c)		14	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	490/492 [M+H] ⁺	5.60 (Methode A)
14.4 (aus 14.4c)		26	$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$	502/504 [M+H] ⁺	6.04 (Methode A)
14.5 (aus 14.5c)		31	$C_{30}H_{32}ClN_3O_2$	502/504 [M+H] ⁺	6.19 (Methode A)

Beispiel 15.1

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim



- 78 -

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 14.1d ausgehend von 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd (Beispiel 14.1c) und Hydroxylamin erhalten.

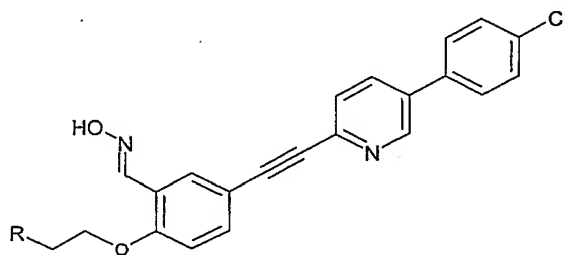
Ausbeute: 40 mg (46% d. Theorie)

5 $C_{28}H_{28}ClN_3O_2$ (M= 473.994)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 474/476 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 474/476 (Cl)

HPLC-MS: 5.68 min (Methode A)

Analog wurden folgende Beispiele hergestellt:



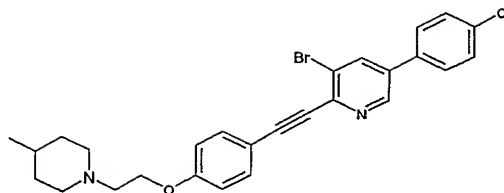
10

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
15.2 (aus 14.2c)		54	$C_{27}H_{26}ClN_3O_3$	476/478 [M+H] ⁺	6.31 (Methode A)
15.3 (aus 14.3c)		10	$C_{27}H_{26}ClN_3O_3$	476/478 [M+H] ⁺	5.23 (Methode A)
15.4 (aus 14.4c)		30	$C_{29}H_{30}ClN_3O_2$	488/490 [M+H] ⁺	5.67 (Methode A)
15.5 (aus 14.5c)		28	$C_{29}H_{30}ClN_3O_2$	488/490 [M+H] ⁺	5.85 (Methode A)

Beispiel 16.1

3-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

- 79 -



16.1a 5-(4-Chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin-2-ol

Unter einer Argonatmosphäre wurde ein Gemisch aus 22.10 g (100.91 mmol) 5-Brom-3-nitro-pyridin-2-ol, 23.46 g (150.00 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure, 0.73 g (1.00 mmol) Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen]-palladium(II)-chlorid und 200 mL 2 N wässr. Natriumcarbonat-Lösung in 400 mL Aceton 16 h bei 60 °C gerührt und anschliessend i. vac. eingengt. Die wässr. Phase wurde mit 160 mL 1 M Zitronensäure-Lösung neutralisiert und mit EtOAc und wenig MeOH erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit wenig EtOAc verrieben, der Niederschlag abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 9.70 g (22% d. Theorie)

 $C_{11}H_7ClN_2O_3$ (M= 250.638)ber.: Molpeak (M-H)⁻: 249/251 (Cl) gef.: Molpeak (M-H)⁻: 249/251 (Cl)

HPLC-MS: 6.83 min (Methode A)

16.1b 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin

Zu einer Lösung von 9.70 g (38.70 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin-2-ol und 14.51 g (45.00 mmol) Tetrabutylammoniumbromid in 100 mL Toluol wurden 13.20 g (93.00 mmol) Phosphorpentoxid zugegeben und das Gemisch 1.5 h bei 95 °C gerührt. Die org. Phase wurde abdekantiert und der Rückstand 2x mit Toluol gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 4.90 g (40% d. Theorie)

 $C_{11}H_6BrClN_2O_2$ (M= 313.534)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 313/315/317 (BrCl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 313/315/317 (BrCl)

HPLC-MS: 6.01 min (Methode B)

16.1c 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin

Ein Gemisch aus 5.60 g (17.861 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-3-nitro-pyridin, 20.31 g (90.00 mmol) Zinn(II)-chlorid und 18.90 g (225.00 mmol) Natriumbicarbonat in 300 mL Eisessig wurde 30 h unter Rückfluss erhitzt, anschliessend auf RT gekühlt und filtriert. Das Filtrat wurde i. vac. eingengt und mit wenig DCM verrieben. Der Niederschlag wurde abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 3.50 g (69% d. Theorie)

$C_{11}H_8BrClN_2$ (M= 283.551)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 283/285/287 (BrCl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 283/285/287 (BrCl)

HPLC-MS: 5.45 min (Methode B)

5

16.1d 2,3-Dibrom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

10 Zu einer Suspension von 1.25 g (4.41 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin in 9.90 mL (88.16 mmol) 48%-iger wässr. HBr und 9.90 mL Wasser wurde bei 0 °C unter kräftigem Rühren eine Lösung von 0.33 g (4.85 mmol) Natriumnitrit in 1.9 mL Wasser zugegeben und weitere 10 min bei 0 °C gerührt. Anschliessend wurde eine Lösung von 0.95 g (6.61 mmol) CuBr in 3.47 mL 48%-iger wässr. HBr zugegeben und das Gemisch 1 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der

15 Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieslegel, PE/DCM 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.00 g (65% d. Theorie)

$C_{11}H_6Br_2ClN$ (M= 347.433)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 346/348/350/352 (2BrCl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 346/348/350/352 (2BrCl)

20

16.1e 3-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1b ausgehend von 2,3-Dibrom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin und Trimethylsilylacetylen hergestellt.

Ausbeute: 1.00 g (95% d. Theorie)

25 $C_{16}H_{15}BrClNSi$ (M= 364.739)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366/368 (BrCl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364/366/368 (BrCl)

16.1f 3-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin

30 Das Produkt wurde analog Beispiel 7.1d ausgehend von 3-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 0.44 g (55% d. Theorie)

$C_{13}H_7BrClN$ (M= 292.558)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 292/294/296 (BrCl)

35 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 292/294/296 (BrCl)

HPLC-MS: 6.21 min (Methode B)

16.1g 2-{4-[3-Bromo-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 3-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 2-(4-Iod-phenoxy)-ethanol hergestellt.

5 Ausbeute: 0.18 g (28% d. Theorie)

$C_{21}H_{15}BrClNO_2$ (M= 428.706)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430/432 (BrCl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 428/430/432 (BrCl)

10 16.1h Methansulfonsäure-2-{4-[3-brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1f ausgehend von 2-{4-[3-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol erhalten.

Ausbeute: 0.17 g (80% d. Theorie)

15 $C_{22}H_{17}BrClNO_4S$ (M= 506.797)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 506/508/510 (BrCl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 506/508/510 (BrCl)

HPLC-MS: 6.58 min (Methode B)

20 16.1i 3-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[3-brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester und 4-Methylpiperidin erhalten.

Ausbeute: 0.15 g (88% d. Theorie)

25 $C_{27}H_{26}BrClN_2O$ (M= 509.865)

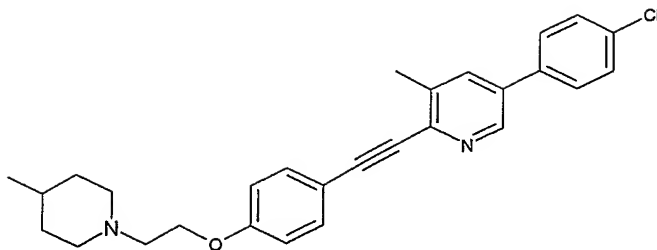
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511/513 (BrCl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 509/511/513 (BrCl)

HPLC-MS: 6.11 min (Methode A)

30 Beispiel 17.1

5-(4-Chlor-phenyl)-3-methyl-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin



Zu einer Suspension von 130 mg (0.255 mmol) 3-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-
 5 piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin und 18.9 mg (0.306 mmol) Methylboronsäure in
 5 mL 1,4-Dioxan wurden unter Argon 2.5 mL 2 M wässr. Natriumcarbonat-Lösung und 15 mg
 (0.013 mmol) Tetrakis-triphenylphosphan-Palladium zugegeben und das Gemisch 5 h unter
 Rückfluss erhitzt. Weitere 18.9 mg (0.306 mmol) Methylboronsäure wurden zugegeben und
 erneut 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc erschöpfend
 extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung
 10 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde
 mittels HPLC-MS (Symmetry C18, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 /
 90 → 50 / 50 v/v) gereinigt und die Produktfraktionen lyophilisiert.

Produktfraktion 1:

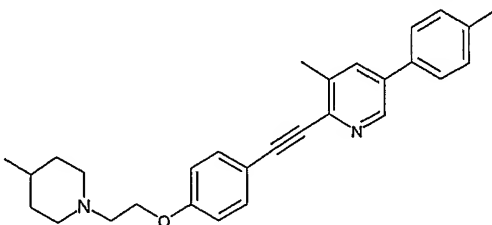
Ausbeute: 12 mg (11% d. Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M= 444.995)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 445/447 (Cl)
 HPLC-MS: 4.00 min (Methode E)

Beispiel 18.1

3-Methyl-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-5-p-tolyl-pyridin



20 Das Produkt konnte in Beispiel 17.1 als Nebenprodukt erhalten werden und wurde als
 Produktfraktion 2 isoliert:

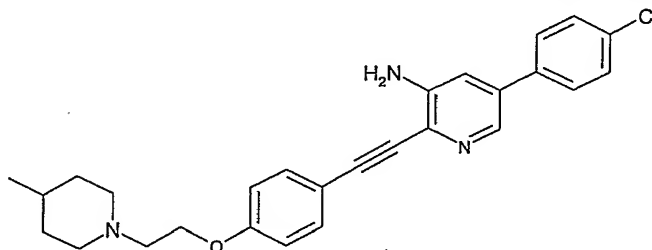
Ausbeute: 1.5 mg (1% d. Theorie)

$C_{29}H_{32}N_2O$ (M= 424.577)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425
 HPLC-MS: 3.73 min (Methode E)

Beispiel 19.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-ylamin



19.1a 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin

- 5 Eine Suspension von 1.55 g (52.50 mmol) 4-Iodphenol, 8.50 g (52.57 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-4-methyl-piperidin und 14.51 g (105.00 mmol) Kaliumcarbonat in 200 mL DMF wurde 6 h bei 80 °C gerührt, das Reaktionsgemisch auf RT gekühlt, filtriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, die org. Phase mit 2 M wässr. NaOH-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das
- 10 Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient EtOAc/MeOH/ges. wässr. Ammoniak 100:0:0 → 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 12.90 g (71% d. Theorie)

 $C_{14}H_{20}INO$ (M= 345.219)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 346 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 346

- 15 R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH/ges. wässr. Ammoniak 95:5:0.5)

19.1b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin-3-ylamin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1b ausgehend von 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin (Beispiel 16.1c) und Trimethylsilylacetylen hergestellt.

- 20 Ausbeute: 1.09 g (51% d. Theorie)

 $C_{16}H_{17}ClN_2Si$ (M= 300.858)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 301/303 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 301/303 (Cl)

19.1c 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin-3-ylamin

- 25 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1d ausgehend von 5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin-3-ylamin hergestellt.

Ausbeute: 0.45 (quant. Ausbeute)

 $C_{13}H_9ClN_2$ (M= 228.677)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 229/231 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 229/231 (Cl)

- 30 HPLC-MS: 4.93 min (Methode B)

19.1d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-ylamin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin-3-ylamin und 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin hergestellt

5 Ausbeute: 0.63 (75% d. Theorie)

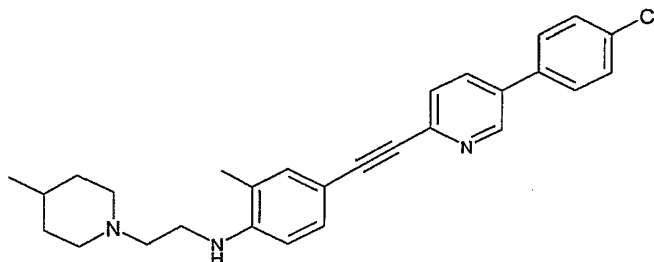
$C_{27}H_{28}ClN_3O$ (M= 445.984)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 446/448 (Cl)

HPLC-MS: 5.05 min (Methode D)

10 Beispiel 20.1

{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenyl}-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin



20.1a (4-Brom-2-methyl-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin

15 Zu einem Gemisch von 10.39 g (35.00 mmol) 4-Brom-1-iod-2-methyl-benzol, 0.33 g (1.75 mmol) CuI, 30.0 g (141.00 mmol) Kaliumphosphat und 4.34 g (70.00 mmol) Ethylenglycol in 35 mL Isopropanol wurden unter Argon 5.00 g (35.00 mmol) 2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethylamin zugegeben und das Gemisch 15 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die org. Phase wurde
20 mit 5%-igem wässr. Ammoniak gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc) gereinigt.

Ausbeute: 1.20 g (11% d. Theorie)

$C_{15}H_{23}BrN_2$ (M= 311.261)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 311/313 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 311/313 (Br)

HPLC-MS: 4.24 min (Methode B)

20.1b (4-Iod-2-methyl-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin

30 Zu einer Lösung von 1.20 g (3.86 mmol) (4-Brom-2-methyl-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin in 3.9 mL 1,4-Dioxan wurden unter Argon 73 mg (0.386 mmol) CuI, 1.16 g (7.71 mmol) NaI und N,N'-Dimethyl-ethan-1,2-diamin zugegeben und das Gemisch 20 h bei

110 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt und mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde mit 10%-igem wässr. Ammoniak gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 1.22 g (88% d. Theorie)

5 $C_{15}H_{23}IN_2$ (M= 358.261)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 359 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 359

HPLC-MS: 6.24 min (Methode A)

10 20.1c {4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenyl}-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von (4-Iod-2-methyl-phenyl)-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 60 mg (20% d. Theorie)

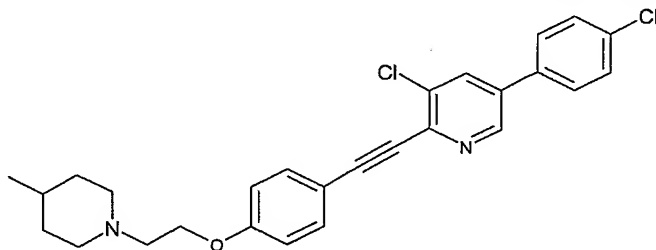
$C_{28}H_{30}ClN_3$ (M= 444.011)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 444/446 (Cl)

HPLC-MS: 5.53 min (Methode B)

Beispiel 21.1

3-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin



20 21.1a 2-Brom-3-chlor-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 16.1d ausgehend von 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin erhalten.

Ausbeute: 0.54 g (51% d. Theorie)

25 $C_{11}H_6BrCl_2N$ (M= 302.981)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 301/303/305/307 (Br2Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 301/303/305/307 (Br2Cl)

HPLC-MS: 6.64 min (Methode B)

21.1b 3-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1b ausgehend von 2-Brom-3-chlor-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin und Trimethylsilylacetylen erhalten.

Ausbeute: 0.57 g (quant. Ausbeute)

5 $C_{16}H_{15}Cl_2NSi$ (M= 320.288)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 320/322/324 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 320/322/324 (2Cl)

HPLC-MS: 8.02 min (Methode B)

21.1c 3-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin

10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1d ausgehend von 3-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 0.40 g (91% d. Theorie)

$C_{13}H_7Cl_2N$ (M= 248.107)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 247/249/251 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 247/249/251 (2Cl)

15

21.1d 2-{4-[3-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 3-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 2-(4-Iod-phenoxy)-ethanol hergestellt.

Ausbeute: 0.48 g (66% d. Theorie)

20 $C_{21}H_{15}Cl_2NO_2$ (M= 384.255)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 384/386/388 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 384/386/388 (2Cl)

HPLC-MS: 6.24 min (Methode B)

21.1e Methansulfonsäure-2-{4-[3-chlor-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester

25

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1f ausgehend von 2-{4-[3-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol erhalten.

Ausbeute: 0.36 g (73% d. Theorie)

$C_{22}H_{17}Cl_2NO_4S$ (M= 462.346)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464/466 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464/466 (2Cl)

21.1f 3-Chlor-5-(4-chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

35 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1g ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[3-chlor-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester und 4-Methyl-piperidin erhalten.

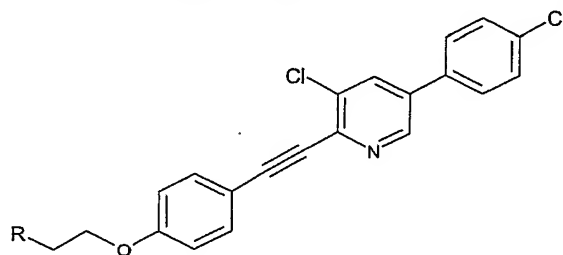
Ausbeute: 70 mg (58% d. Theorie)

$C_{27}H_{26}Cl_2N_2O$ (M= 465.414)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467/469 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 465/467/469 (2Cl)

HPLC-MS: 5.99 min (Methode D)

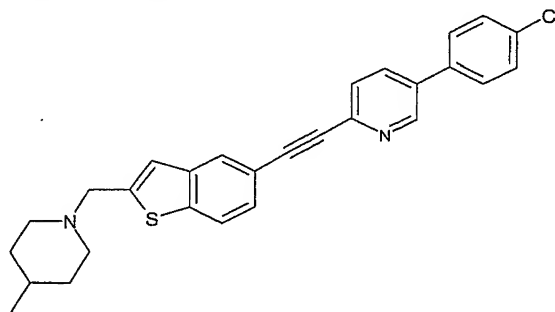
- 5 Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[3-chlor-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester (Beispiel 21.1e) hergestellt:



Beispiel	R	Aus- beute (%)	Summenformel	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
21.2		41	$C_{26}H_{24}Cl_2N_2O_2$	467/469/471 [M+H] ⁺	5.66 (Methode D)
21.3		72	$C_{27}H_{26}Cl_2N_2O_2$	481/483/485 [M+H] ⁺	5.65 (Methode D)

Beispiel 22.1

- 10 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzo[b]thiophen-5-ylethynyl]-pyridin



22.1a 5-Iod-benzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester

- Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 5.0 g (18.4 mmol) 5-Brom-benzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester in 18 mL 1,4-Dioxan 0.35 g (1.84 mmol) CuI, 5.53 g (36.88 mmol) NaI und 0.39 mL (3.67 mmol) N,N'-Dimethylethylendiamin zugegeben und nach erneutem Spülen mit Argon wurde das Reaktionsgemisch über Nacht auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch mit 30%-igem wässr. Ammoniak und

Wasser versetzt, erschöpfend mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen zweimal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wird der Rückstand mit DIPE und MTBE verrieben, abgesaugt und an der Luft getrocknet.

5 Ausbeute: 3.4 g (58% d. Theorie)

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{IO}_2\text{S}$ (M= 318.132)

ber.: Molpeak (M)⁺: 318 gef.: Molpeak (M)⁺: 318

HPLC-MS: 6.4 min (Methode B)

10 22.1b 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester
Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 3.4 g (10.69 mmol) 5-Iod-
benzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester und 2.48 g (10.69 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-
ethynyl-pyridin in 20 mL THF 3.7 mL (26.72 mmol) Triethylamin gegeben und das
Reaktionsgemisch dreimal evakuiert und jeweils mit Argon begast. Dann wurden 195 mg
15 (0.267 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ -Komplex und 51 mg (0.267 mmol) CuI zugegeben und das
Reaktionsgemisch 70 h bei RT gerührt. Man versetzte mit EtOAc, filtrierte das ausgefallene
Produkt ab, wusch dieses mit wenig EtOAc nach und trocknete es an der Luft.

Ausbeute: 3.0 g (70% d. Theorie)

$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClINO}_2\text{S}$ (M= 403.881)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 404/406 (Cl)

HPLC-MS: 7.3 min (Methode B)

22.1c 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure

Zu einer Suspension von 3.0 g (7.43 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-
25 benzo[b]thiophen-2-carbonsäuremethylester in 100 mL EtOH wurden 22.3 mL 1 N NaOH
gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde
auf 0 °C gekühlt und durch tropfenweise Zugabe von 1 N HCl auf pH 6 gebracht. Das
ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, mit EtOH gewaschen und an der Luft getrocknet. Da
das Produkt noch Edukt enthielt, wurde die oben beschriebene Hydrolyse wiederholt.

30 Ausbeute: 2.7 g (93% d. Theorie)

$\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClINO}_2\text{S}$ (M= 389.855)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 390/392 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 390/392 (Cl)

R_F-Wert: 0.89 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

35 22.1d {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-yl}-methanol

- 89 -

Zu einer Suspension von 1.9 g (4.87 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-carbonsäure in 40 mL DMF wurden 2.37 g (14.62 mmol) CDI gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf 50°C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung so zu einer Lösung von 552 mg (14.62 mmol) NaBH₄ in 5 mL Wasser
5 zugegeben, dass die Temperatur 30 °C nicht überschritt. Man rührte 2 h bei RT nach, versetzte vorsichtig mit KHSO₄-Lösung bis zur sauren Reaktion, stellte mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung basisch, extrahierte erschöpfend mit DCM, wusch die vereinigten org. Phasen zweimal mit Wasser und trocknete über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand mit PE verrieben, abgesaugt und an der Luft
10 getrocknet.

Ausbeute: 1.1 g (60% d. Theorie)

C₂₂H₁₄ClNOS (M= 375.871)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 (Cl)

HPLC-MS: 6.2 min (Methode B)

22.1e 2-(2-Chlormethyl-benzo[b]thiophen-5-ylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1.1 g (2.93 mmol) {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-yl}-methanol in 20 mL DCM wurden 1.07 mL (15 mmol) Thionylchlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 70 h bei RT gerührt. Man engte i. vac.
20 ein, versetzte den Rückstand mit halbgesättigter NaHCO₃-Lösung, extrahierte erschöpfend mit DCM, wusch die vereinigten org. Phasen zweimal mit Wasser und trocknete über MgSO₄. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 7:3) gereinigt.

Ausbeute: 0.65 g (56% d. Theorie)

C₂₂H₁₃Cl₂NS (M= 394.317)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 394/396/398 (2Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 394/396/398 (2Cl)

HPLC-MS: 7.6 min (Methode B)

22.1f 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzo[b]thiophen-5-ylethynyl]-pyridin

Eine Lösung von 105 mg (0.266 mmol) 2-(2-Chlormethyl-benzo[b]thiophen-5-ylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin und 0.31 mL (2.66 mmol) 4-Methylpiperidin in 2 mL DMF wurde 2 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung verdünnt und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org.
35 Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt

wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C14, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) gereinigt.

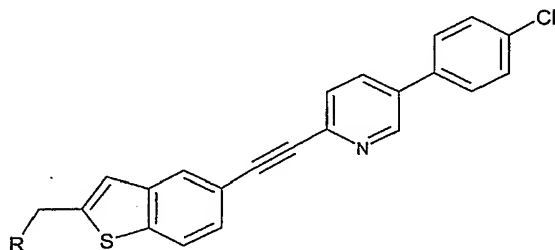
Ausbeute: 9 mg (7% d. Theorie)

$C_{28}H_{25}ClN_2S$ (M= 457.030)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl)

HPLC-MS: 5.68 min (Methode A)

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von 2-(2-Chlormethyl-benzo[*b*]thiophen-5-ylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin (Beispiel 22.1e) hergestellt:

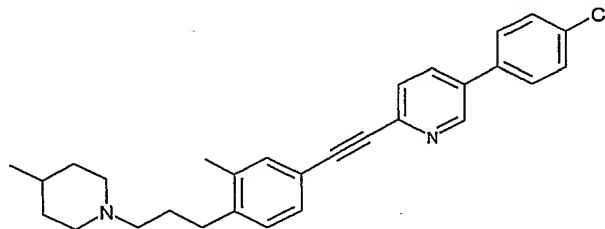


10

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
22.2		56	$C_{27}H_{23}ClN_2OS$	459/461 [M+H] ⁺	5.58 (Methode D)
22.3		24	$C_{28}H_{25}ClN_2OS$	473/475 [M+H] ⁺	5.56 (Methode D)
22.4		35	$C_{28}H_{22}ClF_3N_2OS$	527/529 [M+H] ⁺	5.17 (Methode D)

Beispiel 23.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-phenylethynyl}-pyridin



23.1a 3-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-propionaldehyd

Ein Gemisch aus 1.00 g (3.39 mmol) 4-Brom-1-iod-2-methyl-benzol, 0.58 g (10.00 mmol) Allylalkohol, 0.69 g (8.20 mmol) Natriumbicarbonat, 0.92 g (3.30 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid und 22 mg (0.10 mmol) Palladium(II)-acetat in 5 mL DMF wurden unter Argon 16 h bei 45 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, die org. Phase mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 0.60 (78% d. Theorie)

$C_{10}H_{11}BrO$ (M= 227.098)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 226/228 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 226/228 (Br)

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

23.1b 1-[3-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-propyl]-4-methyl-piperidin

Zu einer Lösung von 0.32 mL (2.70 mmol) 4-Methylpiperidin und 0.60 g (2.64 mmol) 3-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-propionaldehyd in 10 mL THF wurden 0.70 g (3.30 mmol) Natriumtriaceoxyborhydrid und 0.16 mL Eisessig zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, die org. Phase mit halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac eingeeengt.

Ausbeute: 0.65 (78% d. Theorie)

$C_{16}H_{24}BrO$ (M= 310.273)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 310/312 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 310/312 (Br)

R_F-Wert: 0.28 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2)

23.1c 1-[3-(4-Iod-2-methyl-phenyl)-propyl]-4-methyl-piperidin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 20.1b ausgehend von 1-[3-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-propyl]-4-methyl-piperidin erhalten.

Ausbeute: 0.70 g (94% d. Theorie)

$C_{16}H_{24}IO$ (M= 357.273)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 358 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 358

HPLC-MS: 6.42 min (Methode A)

23.1d 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-phenylethynyl}-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 1-[3-(4-Iod-2-methyl-phenyl)-propyl]-4-methyl-piperidin und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 29 mg (9% d. Theorie)

$C_{29}H_{31}ClN_2$ (M= 443.023)

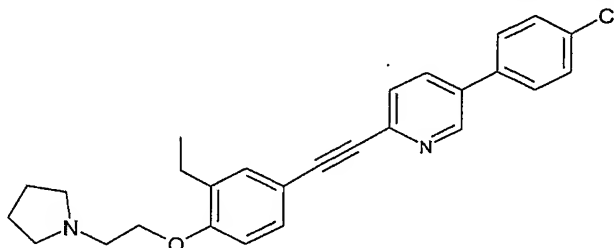
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 (Cl)

HPLC-MS: 8.55 min (Methode A)

5

Beispiel 24.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



24.1a 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd

- 10 Eine Suspension von 6.00 g (29.85 mmol) 5-Brom-2-hydroxy-benzaldehyd, 5.84 g (3.43 mmol) 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin und 12.38 g (89.54 mmol) Kaliumcarbonat wurde 2 h bei 50 °C und 2 h bei 75 °C gerührt, auf RT gekühlt, filtriert und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient EtOAc/MeOH 100:0 → 85:15) gereinigt.

- 15 Ausbeute: 5.89 g (66% d. Theorie)

$C_{13}H_{16}BrNO_2$ (M= 298.176)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 298/300 (Br)

HPLC-MS: 4.82 min (Methode A)

- 20 24.1b 1-[2-(4-Brom-2-vinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 11.1b ausgehend von 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2) gereinigt.

Ausbeute: 1.03 g (35% d. Theorie)

- 25 $C_{14}H_{18}BrNO$ (M= 296.203)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 296/298 (Br)

HPLC-MS: 6.00 min (Methode A)

24.1c 1-[2-(2-Ethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

- 30 Eine Lösung von 0.41 g (1.38 mmol) 1-[2-(4-Brom-2-vinyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 0.41 mL (2.94 mmol) Triethylamin in 25 mL MeOH wurde mit Argon entgast und anschliessend mit

35.5 mg (0.072 mmol) Bis(1,5-cyclooctadien)-dirhodium(I)-dichlorid und 57.1 mg (0.138 mmol) 1,3-Bis(diphenylphosphino)-propan versetzt. Das Gemisch wurde bei RT und 3 bar Wasserstoffdruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand mit EtOAc verrührt, filtriert und das Filtrat i. vac. eingengt.

5 Ausbeute: 0.26 g (87% d. Theorie)

$C_{14}H_{21}NO$ (M= 219.330)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 220 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 220

24.1d 1-[2-(4-Iod-2-ethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

10 Zu einer Lösung von 0.44 g (2.01 mmol) 1-[2-(2-Ethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 0.28 g (1.10 mmol) Iod in 5 mL DCM wurde eine fein geriebene Mischung aus 0.8 g Kieselgel (0.2-0.5 mm) und 0.41 g (1.00 mmol) Eisen(II)-nitrat-nonahydrat zugegeben und das Gemisch 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, DCM/MeOH/ges. wässr. Ammoniak 9:1:0.1) gereinigt.

Ausbeute: 0.286 g (41% d. Theorie)

$C_{14}H_{20}INO$ (M= 345.219)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 346 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 346

HPLC-MS: 6.74 min (Methode A)

20

24.1e 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 1-[2-(4-Iod-2-ethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 44 mg (12% d. Theorie)

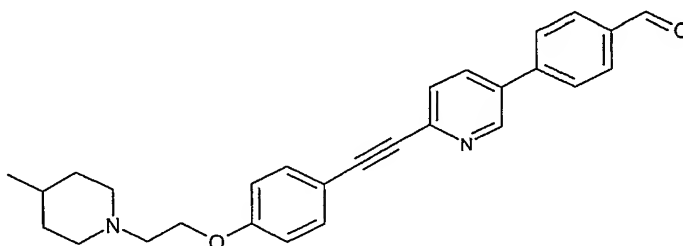
25 $C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M= 430.969)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 431/433 (Cl)

HPLC-MS: 5.74 min (Methode A)

Beispiel 25.1

30 4-(6-{4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-benzaldehyd



25.1a 5-Brom-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin und 5-Brom-2-ethinyl-pyridin hergestellt.

Ausbeute: 1.00 g (62% d. Theorie)

5 $C_{21}H_{23}BrN_2O$ (M= 399.324)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 399/401 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 399/401 (Br)

HPLC-MS: 4.64 min (Methode A)

25.1b 4-(6-{4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-benzaldehyd

10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1e ausgehend von 5-Brom-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin und 4-Formylphenylboronsäure erhalten.

Ausbeute: 0.20 g (47% d. Theorie)

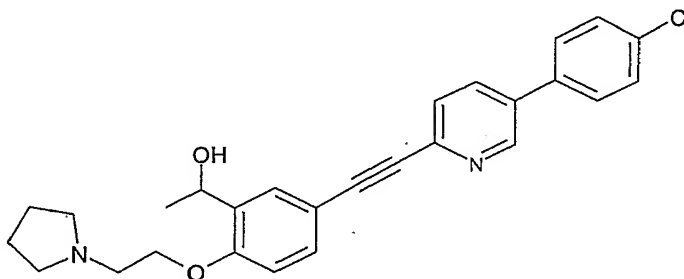
$C_{28}H_{28}N_2O_2$ (M= 424.534)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 425 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 425

15 R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 26.1

1-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-ethanol



20 Zu einer Suspension von 107 mg (0.25 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (Beispiel 14.6c) in 1 mL Diethylether wurde unter Argon bei RT langsam 200 μ L (0.60 mmol) Methylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether) zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf kalte, 5%-ige wässr. Ammoniumchlorid-Lösung gegossen und die wässr. Phase mit DCM und

25 wenig MeOH extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit MTBE und wenig Isopropanol verrieben, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. getrocknet. Das Produkt wurde als Hydrochlorid-Salz isoliert.

Ausbeute: 30 mg (25% d. Theorie)

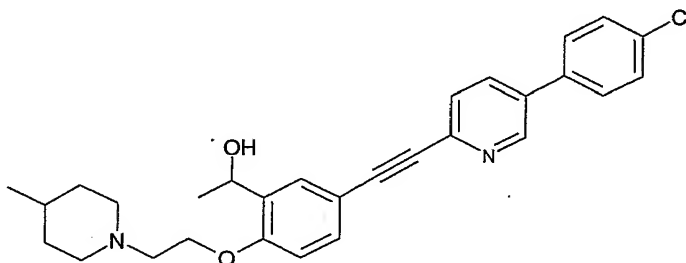
30 $C_{27}H_{27}ClN_2O_2 \cdot HCl$ (M= 483.429)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447/449 (Cl)

HPLC-MS: 7.40 min (Methode A)

Beispiel 27.1

1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-
5 ethanol



Zu einer Lösung von 0.32 g (0.68 mmol) 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon (Beispiel 13.1) in 8 mL EtOH wurde eine Lösung von 30 mg (0.74 mmol) Natriumborhydrid in 3 mL Wasser zugegeben und das Gemisch 30 min bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand 5 min mit 4 mL 1 N wässr. HCl gerührt, mit EtOAc verdünnt und mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril und wenig EtOAc verrieben, der Niederschlag abfiltriert und an Luft getrocknet.

Ausbeute: 100 mg (31% d. Theorie)

C₂₉H₃₁ClN₂O₂ (M= 475.021)

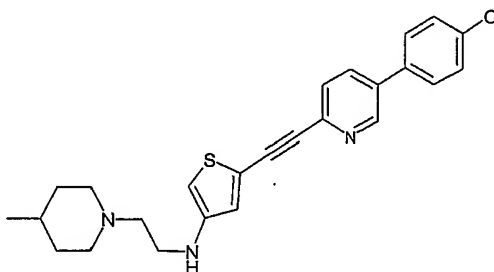
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 475/477 (Cl)

HPLC-MS: 5.20 min (Methode A)

Beispiel 28.1

{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-thiophen-3-yl}-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin



- 96 -

28.1a 2-(4-Brom-thiophen-2-ylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 2,4-Dibromthiophen und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 0.78 g (50% d. Theorie)

5 $C_{17}H_9BrClNS$ (M= 374.683)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 374/376/378 (BrCl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 374/376/378 (BrCl)

HPLC-MS: 7.40 min (Methode B)

10 28.1b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-iod-thiophen-2-ylethynyl)-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 20.1b ausgehend von 2-(4-Brom-thiophen-2-ylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 0.20 g (90% d. Theorie)

15 $C_{17}H_9ClINS$ (M= 421.683)

R_F-Wert: 0.90 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2)

28.1c {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-thiophen-3-yl}-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin

20 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 20.1a ausgehend von 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-iod-thiophen-2-ylethynyl)-pyridin und 2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethylamin erhalten.

Ausbeute: 3 mg (1% d. Theorie)

$C_{25}H_{26}ClN_3S$ (M= 436.013)

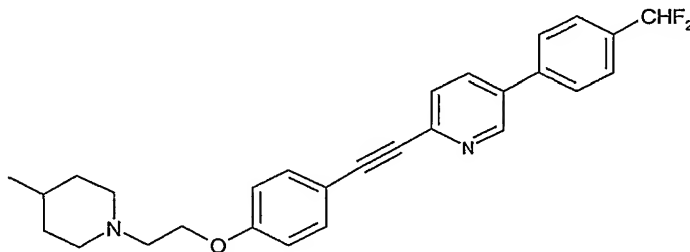
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 436/438 (Cl)

25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 436/438 (Cl)

HPLC-MS: 5.10 min (Methode B)

Beispiel 29.1

5-(4-Difluormethyl-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin



- 97 -

Zu einer Lösung von 50 mg (0.118 mmol) 4-(6-{4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-benzaldehyd (Beispiel 25.1) in 0.5 mL DCM wurden 74 μ L (0.200 mmol) New-Dast (50% in Toluol) zugegeben und das Gemisch 16 h bei 35 °C gerührt. Weitere 74 μ L (0.200 mmol) New-Dast (50% in Toluol) wurden zugegeben und das Gemisch 24 h bei 35 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 5 mL 2 M wässr. Natriumcarbonat-Lösung versetzt und mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit halbges. wässr. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels MPLC (Zorbax Stable Bond C18, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 \rightarrow 90 / 10 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 1.2 mg (2% d. Theorie)

$C_{28}H_{28}F_2N_2O$ (M= 446.532)

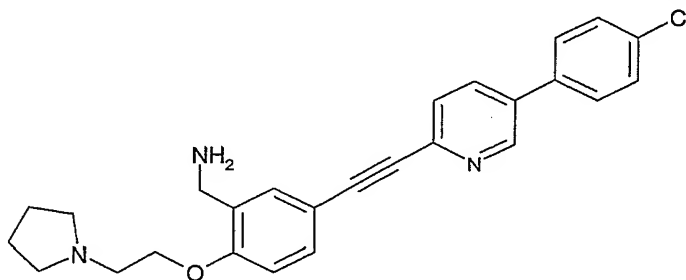
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 447

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 447

HPLC-MS: 8.00 min (Methode A)

Beispiel 30.1

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamin



30.1a [5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanol

Zu einer Lösung von 1.00 g (3.35 mmol) 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzaldehyd (Beispiel 24.1a) in 20 mL THF wurde unter Argon bei 0 °C 3.4 mL (3.40 mmol) einer Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1 M in THF) zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Weitere 6.8 mL Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1 M in THF) wurden zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam mit ges. wässr. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Da noch immer Ausgangsmaterial nachgewiesen wurde, wurde die Reaktion mit 1.7 mL Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1 M in THF) und die Aufarbeitung wiederholt.

Ausbeute: 0.82 g (81% d. Theorie)

$C_{13}H_{18}BrNO_2$ (M= 300.192)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 300/302 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 300/302 (Br)

HPLC-MS: 4.62 min (Methode A)

30.1b 1-[2-(4-Brom-2-chlormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 0.60 g (2.00 mmol) [5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-methanol und 0.42 mL (3.00 mmol) Triethylamin in 30 mL THF wurden bei -10°C 0.16 mL (2.20 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wurde Eis und verd. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit DCM erschöpfend extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Ausbeute: 0.39 g (62% d. Theorie)

C₁₃H₁₇BrClNO (M= 318.637)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 318/320/322 (BrCl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 318/320/322 (BrCl)

HPLC-MS: 5.84 min (Methode A)

30.1c 1-[2-(2-Azidomethyl-4-brom-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Zu einer Lösung von 500 mg (1.57 mmol) 1-[2-(4-Brom-2-chlormethyl-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 5 mL DMF wurden 0.33 g (5.00 mmol) Natriumazid zugegeben und das Gemisch 16 h bei 35 °C gerührt. Wasser wurde zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit DCM erschöpfend extrahiert, die vereinigten org. Extrakte mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in den nachfolgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 0.42 g (82% d. Theorie)

C₁₃H₁₇BrN₄O (M= 325.204)

HPLC-MS: 5.62 min (Methode A)

30.1d 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamin

Zu einer Lösung von 0.40 g (1.23 mmol) 1-[2-(2-Azidomethyl-4-brom-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin in 5 mL THF wurden 0.66 g (2.50 mmol) Triphenylphosphin zugegeben und das Gemisch 30 min bei RT gerührt. Wasser wurde zugegeben und die wässr. Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt.

Ausbeute: 0.185 g (50% d. Theorie)

C₁₃H₁₉BrN₂O (M= 299.207)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 299/301 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 299/301 (Br)

HPLC-MS: 1.38 min (Methode A)

30.1e 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 20.1b ausgehend von 5-Brom-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamin erhalten.

5 Ausbeute: 74 mg (36% d. Theorie)

$C_{13}H_{19}IN_2O$ (M= 346.207)

ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 347 gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 347

HPLC-MS: 2.77 min (Methode A)

10 30.1f 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamin und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 28 mg (11% d. Theorie)

$C_{26}H_{26}ClN_3O$ (M= 431.957)

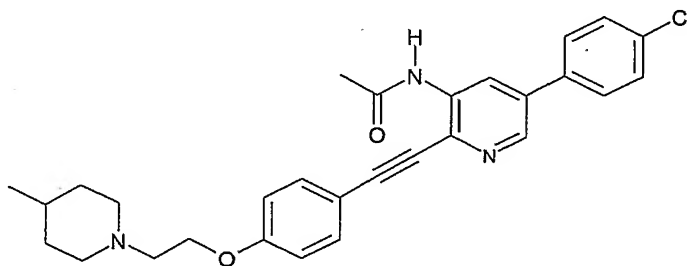
15 ber.: Molpeak $(M+H)^+$: 432/434 (Cl) gef.: Molpeak $(M+H)^+$: 432/434 (Cl)

HPLC-MS: 3.90 min (Methode B)

Beispiel 31.1

N-(5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-acetamid

20



Zu einer Lösung von 100 mg (0.224 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-ylamin (Beispiel 19.1d) und 62 μ L (0.448 mmol) Triethylamin in 5 mL DCM wurden bei RT 125 μ L (1.345 mmol) Essigsäureanhydrid zugegeben und das Gemisch 72 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt, die org. Phase mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung, Wasser und 12%-iger wässr. HCl gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit DIPE verrieben, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Stable Bond C18, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 \rightarrow 90 / 10 v/v) gereinigt.

30

Ausbeute: 23 mg (21% d. Theorie)

$C_{29}H_{30}ClN_3O_2$ (M= 488.020)

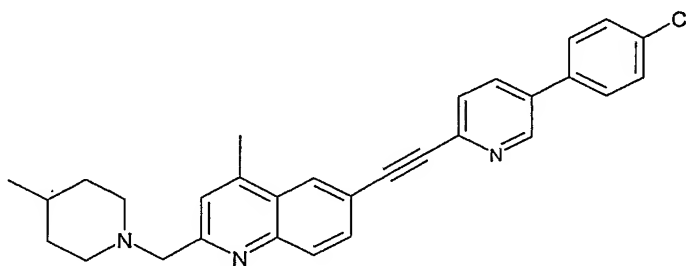
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 488/490 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 488/490 (Cl)

HPLC-MS: 5.01 min (Methode B)

5 Beispiel 32.1

6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chinolin



32.1a 6-Brom-4-methyl-chinolin-2-carbonsäuremethylester

Eine Lösung von 1.10 g (4.29 mmol) 6-Brom-2-chlor-4-methyl-chinolin, 0.24 g (0.43 mmol)

10 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen, 97 mg (0.43 mmol) Palladium(II)-acetat und 1.25 mL (9.00 mmol) Triethylamin in 60 mL DMF/MeOH (1:1) wurde 10 min bei 50 °C und 2 bar CO-Druck gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt, der Rückstand mit EtOAc versetzt, der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient PE/EtOAc 8:2 → 6:4) gereinigt.

15 Ausbeute: 0.65 g (54% d. Theorie)

$C_{12}H_{10}BrNO_2$ (M= 280.117)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 280/282 (Br)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 280/282 (Br)

HPLC-MS: 8.55 min (Methode A)

20 32.1b (6-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-methanol

Zu einer Lösung von 0.65 g (2.32 mmol) 6-Brom-4-methyl-chinolin-2-carbonsäuremethylester in 30 mL THF wurde unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C langsam 1.50 mL (1.50 mmol) einer Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1 M in THF) zugegeben und das Gemisch 30 min bei 0 °C gerührt. Weitere 0.25 mL Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1 M in THF) wurden

25 zugegeben und 20 min bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einigen Tropfen EtOAc versetzt, nach der Fieser-Fieser-Methode aufgearbeitet, der Niederschlag abfiltriert und mit EtOAc gewaschen. Das Filtrat wurde i. vac. eingengt.

Ausbeute: 0.25 g (43% d. Theorie)

$C_{11}H_{10}BrNO$ (M= 252.107)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 252/254 (Br)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 252/254 (Br)

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, PE/EtOAc 3:2)

32.1c (6-Iod-4-methyl-chinolin-2-yl)-methanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 11.1a ausgehend von (6-Brom-4-methyl-chinolin-2-yl)-methanol erhalten.

5 Ausbeute: 0.20 g (67% d. Theorie)

$C_{11}H_{10}INO$ (M= 299.108)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 300 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 300

HPLC-MS: 3.98 min (Methode B)

10 32.1d {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin-2-yl}-methanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von (6-Iod-4-methyl-chinolin-2-yl)-methanol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 50 mg (19% d. Theorie)

$C_{24}H_{17}ClN_2O$ (M= 384.857)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 385/387 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 385/387 (Cl)

HPLC-MS: 5.50 min (Methode B)

32.1e 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chinolin

20 Zu einer Lösung von 50 mg (0.13 mmol) {6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-chinolin-2-yl}-methanol und 52 μ L (0.65 mmol) Pyridin in 3 mL DCM wurden bei RT 16 μ L (0.20 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit DCM verdünnt, die org. Phase mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac.

25 eingeengt. Der Rückstand wurde in 3 mL DMF aufgenommen, mit 60 μ L (0.51 mmol) 4-Methylpiperidin versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingeengt, mit DCM verdünnt, die org. Phase mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Gradient DCM/MeOH/ges. wässr. Ammoniak

30 100:0:0 \rightarrow 95:5:0.5) und HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 μ m, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 \rightarrow 90 / 10 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 4 mg (7% d. Theorie)

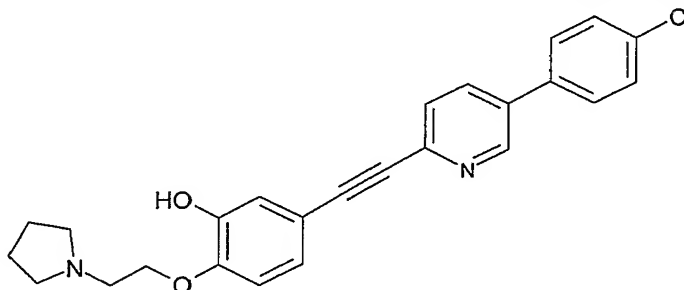
$C_{30}H_{28}ClN_3$ (M= 466.016)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 466/468 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 466/468 (Cl)

35 R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel, DCM/MeOH/ges. wässr. Ammoniak 9:1:0.1)

Beispiel 33.1

5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenol



33.1a 1-[2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

- 5 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 24.1a ausgehend von 4-Brom-2-methoxy-phenol und 1-(2-Chlor-ethyl)-pyrrolidin-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 3.96 g (45% d. Theorie)

 $C_{13}H_{18}BrNO_2$ (M= 300.192)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 300/302 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 300/302 (Br)

- 10 HPLC-MS: 4.67 min (Methode A)

33.1b 1-[2-(4-Iod-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 20.1b ausgehend von 1-[2-(4-Brom-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin erhalten.

- 15 Ausbeute: 4.19 g (93% d. Theorie)

 $C_{13}H_{18}INO_2$ (M= 347.192)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 348 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 348

HPLC-MS: 4.65 min (Methode A)

- 20 33.1c 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenol

Ein Gemisch aus 3.10 g (8.93 mmol) 1-[2-(4-Iod-2-methoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 4.50 g (38.94 mmol) Pyridinium-hydrochlorid wurde für 5 min auf 200-250 °C erhitzt, auf RT gekühlt und mit DCM versetzt. Die org. Phase wurde mit Wasser und ges. wässr. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand

- 25 wurde mit Acetonitril verrührt, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.75 g (25% d. Theorie)

 $C_{12}H_{16}INO_2$ (M= 333.165)ber.: Molpeak (M+H)⁺: 334 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 334

HPLC-MS: 5.02 min (Methode A)

33.1d 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 0.75 g (48% d. Theorie)

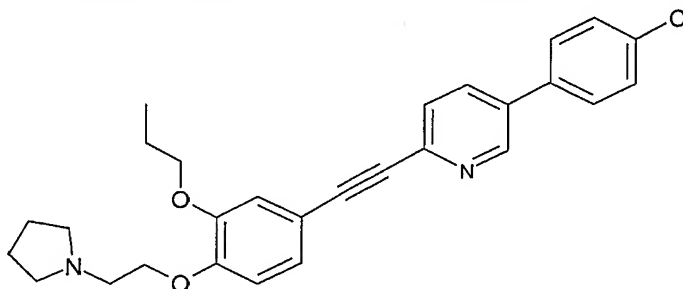
5 $C_{25}H_{23}ClN_2O_2$ (M= 418.915)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 419/421 (Cl)

HPLC-MS: 7.33 min (Methode A)

Beispiel 34.1

10 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-propoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



Eine Suspension von 0.15 g (0.36 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenol (Beispiel 33.1d), 38 μ L (0.43 mmol) 1-Brompropan und 148 mg (1.07 mmol) Kaliumcarbonat in 2 mL Acetonitril wurde 2 h bei 75°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und die wässr. Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 μ m, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 \rightarrow 90 / 10 v/v) gereinigt.

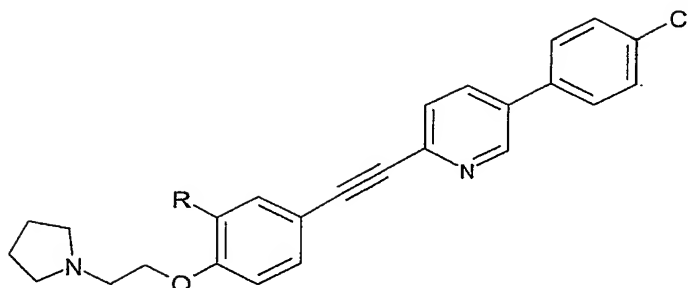
20 Ausbeute: 4 mg (2% d. Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$ (M= 460.995)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 (Cl)

HPLC-MS: 9.68 min (Methode A)

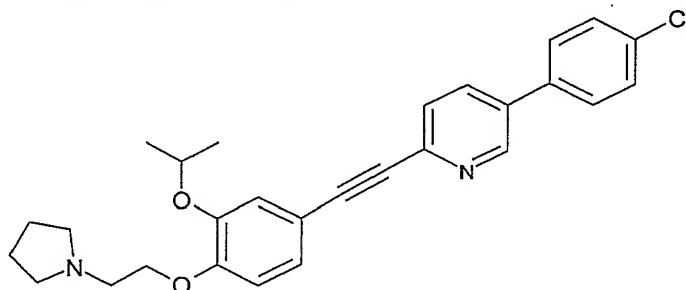
25 Analog wurde folgendes Beispiel ausgehend von 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenol (Beispiel 33.1d) hergestellt:



Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen-spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
34.2		42	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	7.91 (Methode A)

Beispiel 35.1

5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-isopropoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin



5

35.1a 1-[2-(4-Iod-2-isopropoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin

Eine Suspension von 0.15 g (0.45 mmol) 5-Iod-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenol (Beispiel 33.1c), 52 μ L (0.55 mmol) 2-Brompropan und 186 mg (1.35 mmol) Kaliumcarbonat in 2 mL Acetonitril wurde 2 h bei 75 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und die wässr. Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 77 mg (46% d. Theorie)

$C_{15}H_{22}INO_2$ (M= 375.245)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376

HPLC-MS: 5.86 min (Methode A)

35.1b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-isopropoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 1-[2-(4-Iod-2-isopropoxy-phenoxy)-ethyl]-pyrrolidin und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin erhalten.

20

Ausbeute: 7 mg (8% d. Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_2O_2$ (M= 460.995)

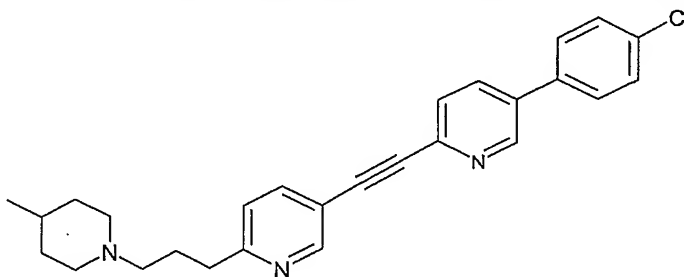
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 461/463 (Cl)

HPLC-MS: 10.50 min (Methode A)

5

Beispiel 36.1

(3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-propyl)-4-methyl-piperidin



36.1a 3-(5-Iod-pyridin-2-yl)-propan-1-ol

10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 11.1a ausgehend von 3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-propan-1-ol erhalten.

Ausbeute: 0.83 g (68% d. Theorie)

$C_8H_{10}INO$ (M= 263.076)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 264 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 264

15 HPLC-MS: 4.84 min (Methode A)

36.1b 3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-propan-1-ol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 3-(5-Iod-pyridin-2-yl)-propan-1-ol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin erhalten.

20 Ausbeute: 0.80 g (74% d. Theorie)

$C_{21}H_{17}ClN_2O$ (M= 348.825)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 349/351 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 349/351 (Cl)

HPLC-MS: 8.24 min (Methode A)

25 36.1c 3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-propionaldehyd

30 Zu einer Lösung von 0.70 g (2.01 mmol) 3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-propan-1-ol in 50 mL DCM wurden 1.62 mL (20.07 mmol) Pyridin und 8.51 g (3.01 mmol) Dess-Martin-Periodinan-Lösung (15% in DCM) zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung wurde zugegeben und die wässr. Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-

Phase 5 μ m, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 \rightarrow 90 / 10 v/v) gereinigt.

Ausbeute: 115 mg (17% d. Theorie)

$C_{21}H_{15}ClN_2O$ (M= 346.809)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 347/349 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 347/349 (Cl)

HPLC-MS: 6.70 min (Methode A)

36.1d (3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-propyl)-4-methyl-piperidin

10 Zu einer Lösung von 100 mg (0.288 mmol) 3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-propionaldehyd und 34 μ L (0.288 mmol) 4-Methylpiperidin in 6 mL THF wurden 74 mg (0.35 mmol) Natriumtriaceoxyborhydrid und 41 μ L (0.73 mmol) HOAc zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung wurde zugegeben und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

15 Ausbeute: 44 mg (35% d. Theorie)

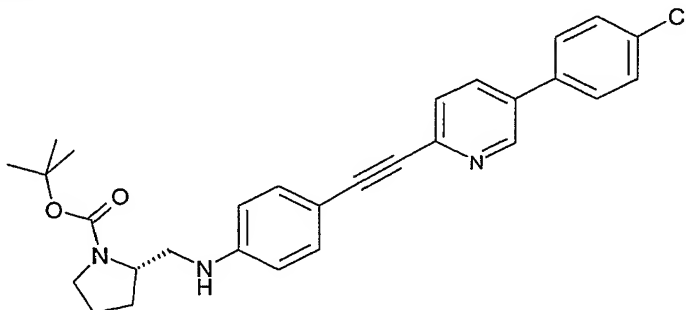
$C_{27}H_{28}ClN_3$ (M= 429.984)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 430/432 (Cl)

HPLC-MS: 7.65 min (Methode A)

20 Beispiel 37.1

(S)-2-({4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenylamino}-methyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester



37.1a 2-(4-Brom-phenylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin

25 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 4-Brom-iodbenzol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 7.10 g (90% d. Theorie)

$C_{19}H_{11}BrClN$ (M= 368.654)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 368/370/372 (BrCl)

30 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 368/370/372 (BrCl)

HPLC-MS: 7.60 min (Methode A)

37.1b 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-iod-phenylethynyl)-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 20.1b ausgehend von 2-(4-Brom-phenylethynyl)-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin erhalten.

Ausbeute: 0.80 g (64% d. Theorie)

$C_{19}H_{11}ClIN$ (M= 415.655)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 416/418 (Cl)

HPLC-MS: 7.90 min (Methode B)

37.1c (S)-2-({4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenylamino}-methyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

Zu einer Mischung von 4.16 g (10.00 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-(4-iod-phenylethynyl)-pyridin, 3.10 g (15.00 mmol) (S)-2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester, 194 mg (1.00 mmol) CuI, 0.77 g (4.00 mmol) N,N-Diethylsalicylamid in 10 mL DMF wurden unter Argon 4.90 g (20.00 mmol) Kaliumphosphat-monohydrat zugegeben und das Gemisch 16 h bei 100 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 mL 5%-igem wässr. Ammoniak versetzt, verrührt, und der Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wurde mittels MPLC (Hyperprep HS C18, 8 µm, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) gereinigt. Es wurden 2 Fraktionen isoliert.

Fraktion 1:

Ausbeute: 0.48 g (10% d. Theorie)

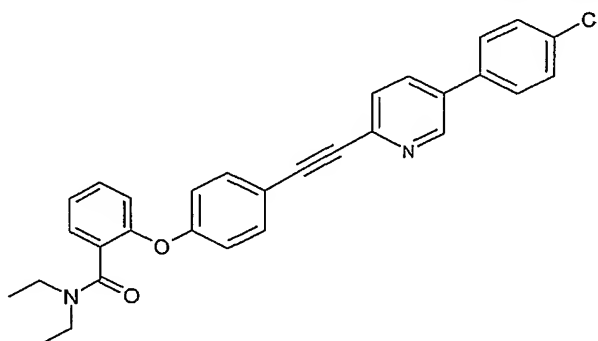
$C_{29}H_{30}ClN_3O_2$ (M= 488.020)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 488/490 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 488/490 (Cl)

R_f-Wert: 0.60 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

Beispiel 38.1

2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-N,N-diethyl-benzamid



Das Produkt wurde als Fraktion 2 bei der Synthese von Beispiel 37.1 erhalten.

Fraktion 2:

Ausbeute: 0.30 g (6% d. Theorie)

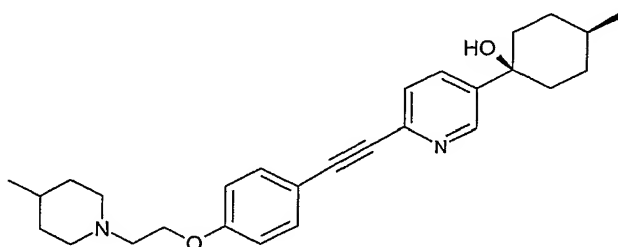
$C_{30}H_{25}ClN_2O_2$ (M= 480.984)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 481/483 (Cl)

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

Beispiel 39.1

cis-4-Methyl-1-(6-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-
cyclohexanol



39.1a 1-{6-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol

Zu einer Lösung von 4.50 g (15.19 mmol) 5-Brom-2-[(tert-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin in 50 mL Diethylether und 60 mL THF wurden unter Argon bei -70°C langsam 9.5 mL (16.19 mmol) n-BuLi (1.6 M in THF) zugegeben und das Gemisch nach beendeter Zugabe noch 2 min gerührt. 1.86 mL (15.19 mmol) 4-Methylcyclohexanon wurde zugegeben und das Gemisch langsam auf RT erwärmt. 150 mL ges. wässr. Ammoniumchlorid-Lösung wurden zugegeben und die wässr. Phase mit EtOAc erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurden mit halbes. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1) gereinigt. Es wurden 2 Fraktionen isoliert:

Fraktion 1: cis-1-{6-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol

Ausbeute: 1.40 g (28% d. Theorie)

$C_{20}H_{31}NOSi$ (M= 329.552)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 330 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 330

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

Fraktion 2: trans-1-{6-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol

Ausbeute: 1.00 g (20% d. Theorie)

$C_{20}H_{31}NOSi$ (M= 329.552)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 330 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 330

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, PE/EtOAc 4:1)

39.1b cis-1-(6-Ethynyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-cyclohexanol

5 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1d ausgehend von cis-1-{6-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol (Beispiel 30.1a, Fraktion 1) erhalten.

Ausbeute: 1.10 g (99% d. Theorie)

C₁₄H₁₇NO (M= 215.291)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 216 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 216

10 R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

39.1c cis-4-Methyl-1-(6-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-cyclohexanol

15 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin und cis-1-(6-Ethynyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-cyclohexanol erhalten.

Ausbeute: 1.10 g (50% d. Theorie)

C₂₈H₃₆N₂O₂ (M= 432.598)

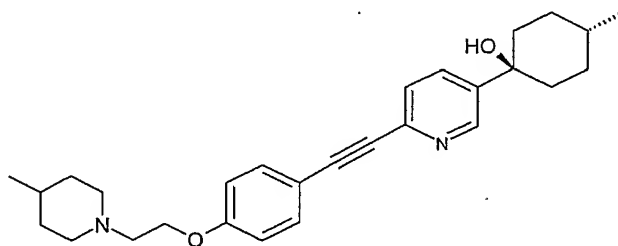
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433

HPLC-MS: 4.70 min (Methode B)

20

Beispiel 40.1

trans-4-Methyl-1-(6-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-cyclohexanol



25 40.1b trans-1-(6-Ethynyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-cyclohexanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1d ausgehend von trans-1-{6-[(tert-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethinyl]-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol (Beispiel 39.1a, Fraktion 2) erhalten.

Ausbeute: 0.50 g (77% d. Theorie)

C₁₄H₁₇NO (M= 215.291)

30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 216 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 216

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

40.1c trans-4-Methyl-1-(6-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-cyclohexanol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin und trans-1-(6-Ethynyl-pyridin-3-yl)-4-methyl-cyclohexanol erhalten.

Ausbeute: 0.40 g (40% d. Theorie)

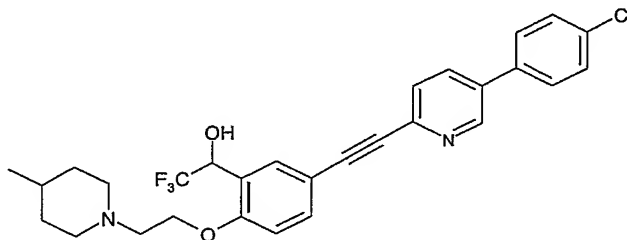
$C_{28}H_{36}N_2O_2$ (M= 432.598)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433

HPLC-MS: 4.60 min (Methode B)

Beispiel 41.1

1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2,2,2-trifluor-ethanol



Zu einer Lösung von 0.39 g (0.85 mmol) 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd (Beispiel 14.1c) und 13 mg (0.087 mmol) Caesiumfluorid in 10 mL THF wurden bei -10°C langsam 0.523 mL (1.05 mmol) Trimethyl-trifluormethylsilan (2 M in THF) zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 h bei -10°C gerührt. 7 mL 1 M wässr. HCl wurden zugegeben und gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von ges. wässr. Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt und die Phasen getrennt. Die wässr. Phase wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ges. wässr. Ammoniak 95:5:0.5) gereinigt.

Ausbeute: 25 mg (5% d. Theorie)

$C_{29}H_{28}ClF_3N_2O_2$ (M= 528.993)

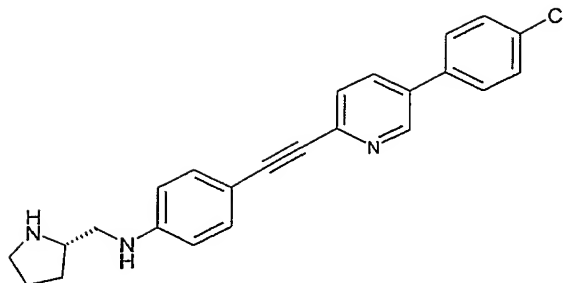
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 529/531 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 529/531 (Cl)

HPLC-MS: 5.95 min (Methode B)

Beispiel 42.1

{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-amin

- 111 -



42.1a (4-Brom-phenyl)-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-amin

Zu einer Mischung aus 1.42 g (5.00 mmol) 1-Brom-4-iodbenzol, 1.00 g (5.00 mmol) (S)-2-Aminomethyl-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester, 48 mg (0.25 mmol) CuI und 97 mg (0.50 mmol) N,N-Diethylsalicylamid in 5 mL DMF wurden unter Argon 2.45 g (10.00 mmol) Kaliumphosphat-monohydrat zugegeben und das Gemisch 160 h bei 100 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, mit 100 mL 4 M wässr. HCl versetzt und 1 h bei RT gerührt. Die wässr. Phase wurde mit MTBE gewaschen, mit konz. wässr. Ammoniak basisch gestellt und mit MTBE erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Extrakte wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, über Aktivkohle filtriert und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels MPLC (Hyperprep HS C18, 8 µm, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) gereinigt. Die Eluate wurden i. vac. eingengt und der Rückstand mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert. Die wässr. Phase wurde mit DCM extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 0.20 g (16% d. Theorie)

$C_{11}H_{15}BrN_2$ (M= 255.2)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 255/257 (Br)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 255/257 (Br)

HPLC-MS: 3.90 min (Methode B)

42.1b (4-Iod-phenyl)-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-amin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 20.1b ausgehend von (4-Brom-phenyl)-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-amin hergestellt.

Ausbeute: 0.24 g (quant. Ausbeute)

$C_{11}H_{15}IN_2$ (M= 302.2)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 303

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 303

HPLC-MS: 5.50 min (Methode A)

42.1c {4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-amin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von (4-Iod-phenyl)-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-amin und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels MPLC (Hyperprep HS C18, 8 µm, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser /

Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) gereinigt. Die Eluate wurden i. vac. eingengt und der Rückstand mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert. Die wässr. Phase wurde mit DCM extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt.

Ausbeute: 35 mg (11% d. Theorie)

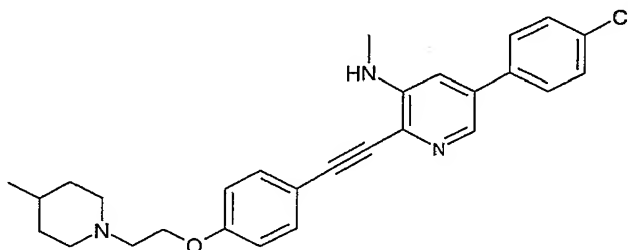
5 $C_{24}H_{22}ClN_3$ (M= 387.904)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 388/390 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 388/390 (Cl)

HPLC-MS: 5.0 min (Methode B)

Beispiel 43.1

10 (5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-methyl-amin



43.1a [2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-yl]-methyl-amin

15 Zu einer Lösung von 0.50 g (1.76 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin (Beispiel 16.1c) in 20 mL Acetonitril wurden 1.32 mL (17.63 mmol) Formalin-Lösung (37% in Wasser) und 443 mg (7.05 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben, das Gemisch mit HOAc auf pH 4 angesäuert und 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 4 M wässr. HCl angesäuert und 1 h bei RT gerührt. Mit ges. wässr. Natriumcarbonat-Lösung wurde alkalisch gestellt und die wässr. Phase mit DCM erschöpfend extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde chromatographisch (Kieselgel, Gradient PE/DCM 50:50 → 100:0) gereinigt.

Ausbeute: 0.24 g (46% d. Theorie)

$C_{12}H_{10}BrClN_2$ (M= 297.578)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 297/299/301 (BrCl)

25 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 297/299/301 (BrCl)

HPLC-MS: 6.09 min (Methode B)

43.1b [5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin-3-yl]-methyl-amin

30 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1c ausgehend von [2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-yl]-methyl-amin und Trimethylsilylacetylen hergestellt.

Ausbeute: 0.23 g (91% d. Theorie)

$C_{17}H_{19}ClN_2Si$ (M= 314.884)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 315/317 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 315/317 (Cl)

43.1c [5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin-3-yl]-methyl-amin

- 5 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1d ausgehend von [5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethinyl-pyridin-3-yl]-methyl-amin hergestellt.

Ausbeute: 0.18 g (quant. Ausbeute)

$C_{14}H_{11}ClN_2$ (M= 242.703)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 243/245 (Cl)

- 10 HPLC-MS: 5.40 min (Methode B)

43.1d (5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin-3-yl)-methyl-amin

- 15 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin und [5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethinyl-pyridin-3-yl]-methyl-amin hergestellt.

Ausbeute: 70 mg (21% d. Theorie)

$C_{28}H_{30}ClN_3O$ (M= 460.010)

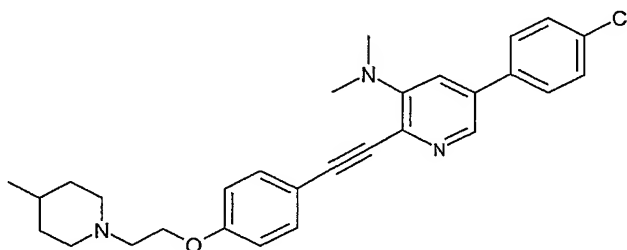
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 460/462 (Cl)

HPLC-MS: 5.30 min (Methode D)

20

Beispiel 44.1

(5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethinyl}-pyridin-3-yl)-dimethyl-amin



- 25 44.1a [2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-yl]-dimethyl-amin

- Zu einer Lösung von 0.50 g (1.76 mmol) 2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-ylamin (Beispiel 16.1c) in 10 mL DMF wurden unter einer Stickstoffatmosphäre portionsweise 169 mg (3.88 mmol) Natriumhydrid (55%-ige Suspension) eingetragen und das Gemisch 15 min bei RT gerührt. Eine Lösung von 0.22 mL (3.53 mmol) Methyljodid in 0.5 mL DMF wurde zugegeben und das Gemisch 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung verdünnt und die wässr. Phase mit EtOAc extrahiert. Die
- 30

vereinigten org. Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingeengt.

Ausbeute: 0.47 g (85% d. Theorie)

$C_{13}H_{12}BrClN_2$ (M= 311.605)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 311/313/315 (BrCl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 311/313/315 (BrCl)

44.1b [5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin-3-yl]-dimethyl-amin

10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1c ausgehend von [2-Brom-5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-3-yl]-dimethyl-amin und Trimethylsilylacetylen hergestellt.

Ausbeute: 0.50 g (quant. Ausbeute)

$C_{18}H_{21}ClN_2Si$ (M= 328.911)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 329/331 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 329/331 (Cl)

HPLC-MS: 7.41 min (Methode B)

15

44.1c [5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin-3-yl]-dimethyl-amin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1d ausgehend von [5-(4-Chlor-phenyl)-2-trimethylsilanylethynyl-pyridin-3-yl]-dimethyl-amin hergestellt.

Ausbeute: 0.39 g (quant. Ausbeute)

20 $C_{15}H_{13}ClN_2$ (M= 256.730)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 257/259 (Cl)

HPLC-MS: 5.80 min (Methode B)

25 44.1d (5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-dimethyl-amin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin und [5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin-3-yl]-dimethyl-amin hergestellt.

Ausbeute: 34 mg (5% d. Theorie)

$C_{29}H_{32}ClN_3O$ (M= 474.037)

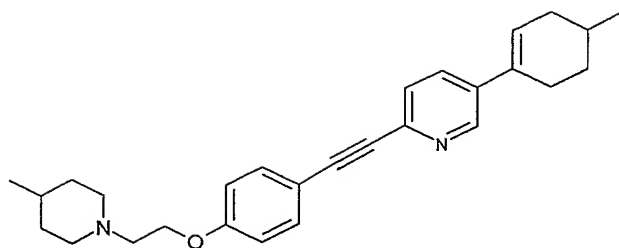
30 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 474/476 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 474/476 (Cl)

HPLC-MS: 5.40 min (Methode D)

Beispiel 45.1

5-(4-Methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

- 115 -



Zu einer Lösung von 0.30 g (0.69 mmol) cis-4-Methyl-1-(6-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-cyclohexanol (Beispiel 40.1c) in 40 mL Toluol wurde bei RT 0.15 mL (2.08 mmol) Thionylchlorid zugegeben und das Gemisch 2 h auf 100 °C erhitzt.

- 5 Das Reaktionsgemisch wurde auf RT gekühlt, filtriert und das Filtrat mit DCM verdünnt. Die org. Phase wurde mit halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril und wenig MeOH verrieben, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 90 mg (31% d. Theorie)

- 10 $C_{28}H_{34}N_2O$ (M= 414.582)

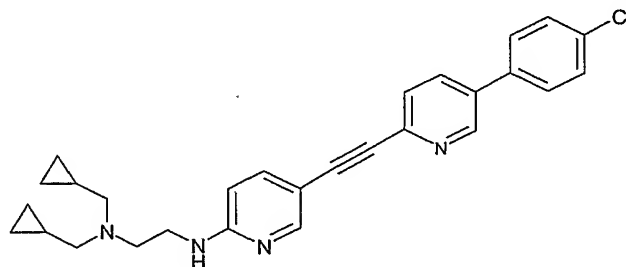
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 415

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 415

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

Beispiel 46.1

- 15 N'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-N,N-bis-cyclopropylmethyl-ethane-1,2-diamin



46.1a [2-(5-Brom-pyridin-2-ylamino)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

- 20 Ein Gemisch aus 8.86 g (31.20 mmol) 5-Brom-2-iodpyridin und 10.00 g (62.42 mmol) (2-Amino-ethyl)-carbaminsäure-tert-butylester wurde 3 h bei 170 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde mit ges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde chromatographisch (Kieselgel, Cyc/EtOAc 4:1) gereinigt.

- 25 Ausbeute: 2.37 g (24% d. Theorie)

$C_{12}H_{18}BrN_3O_2$ (M= 316.194)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 316/318 (Br)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 316/318 (Br)

R_F-Wert: 0.22 (Kieselgel, Cyc/EtOAc 2:1)

46.1b [2-(5-Iod-pyridin-2-ylamino)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 20.1b ausgehend von [2-(4-Brom-phenylamino)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester erhalten.

Ausbeute: 2.76 g (quant. Ausbeute)

C₁₂H₁₈IN₃O₂ (M= 363.195)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 364 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 364

HPLC-MS: 6.20 min (Methode A)

46.1c (2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-ylamino}-ethyl)-carbaminsäure-tert-butylester

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von [2-(4-Iod-phenylamino)-ethyl]-carbaminsäure-tert-butylester und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 2.39 g (70% d. Theorie)

C₂₅H₂₅ClN₄O₂ (M= 448.944)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 449/451 (Cl)

HPLC-MS: 8.90 min (Methode A)

46.1d N¹-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-ethan-1,2-diamin

Eine Lösung von 2.39 g (5.32 mmol) (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenylamino}-ethyl)-carbaminsäure-tert-butylester und 8.15 mL (106.50 mmol) TFA in 100 mL DCM wurde 7.5 h bei RT gerührt und anschliessend mit 15%iger wässr. NaOH und ges. wässr. Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mit DIPE verrührt.

Ausbeute: 1.43 g (77% d. Theorie)

C₂₀H₁₇ClN₄ (M= 348.829)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 348/350 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 348/350 (Cl)

HPLC-MS: 6.70 min (Methode A)

46.1e N'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-N,N-bis-cyclopropylmethyl-ethan-1,2-diamin

Eine Lösung von 0.75 g (2.15 mmol) N¹-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethan-1,2-diamin und 0.16 mL (2.15 mmol) Cyclopropancarbaldehyd in 60 mL THF wurde 1 h bei RT gerührt, anschliessend mit 1.82 g (8.60 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 0.49 mL (8.60 mmol) Eisessig versetzt und weitere 16 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch

- 117 -

wurde i. vac. eingeeengt, mit DCM versetzt und filtriert. Das Filtrat wurde mit halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels HPLC-MS (Zorbax Bonus C18 Amid-Phase 5 µm, Gradient 0.15 % Ameisensäure in Wasser / Acetonitril 10 / 90 → 90 / 10 v/v) gereinigt und die

5 Produktfraktionen lyophilisiert.

Ausbeute: 212 mg (22% d. Theorie)

$C_{28}H_{29}ClN_4$ (M= 457.010)

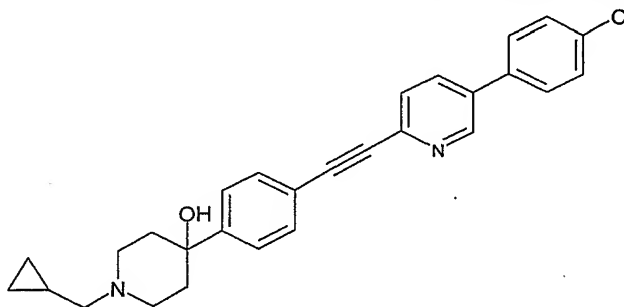
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 457/459 (Cl)

HPLC-MS: 5.80 min (Methode B)

Beispiel 47.1

4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-cyclopropylmethyl-piperidin-4-ol



47.1a 4-(4-Iod-phenyl)-piperidin-4-ol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 20.1b ausgehend von 4-(4-Brom-phenyl)-piperidin-4-ol erhalten.

Ausbeute: 3.54 g (60% d. Theorie)

$C_{11}H_{14}INO$ (M= 303.139)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 304

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 304

R_F-Wert: 0.17 (Kieselgel, EtOAc/MeOH/ges. wässr. Ammoniak 6:4:0.4)

47.1b 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-piperidin-4-ol

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 7.1e ausgehend von 4-(4-Iod-phenyl)-piperidin-4-ol und 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin erhalten.

Ausbeute: 0.78 g (61% d. Theorie)

$C_{24}H_{21}ClN_2O$ (M= 388.889)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 389/391 (Cl)

R_F-Wert: 0.86 (Kieselgel, EtOAc/Cyc 4:1)

- 118 -

47.1c 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-cyclopropylmethyl-piperidin-4-ol
 Eine Lösung von 0.78 g (2.02 mmol) 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-
 piperidin-4-ol und 0.59 mL (8.06 mmol) Cyclopropanaldehyd in 40 mL THF wurde 30 min
 bei RT gerührt, anschliessend mit 1.71 g (8.06 mmol) Natriumtriaceoxyborhydrid und 0.46
 5 mL (8.06 mmol) Eisessig versetzt und weitere 2 Tage bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch
 wurde mit DCM versetzt, die org. Phase mit halbges. wässr. Natriumbicarbonat-Lösung
 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. vac. eingengt. Das Rohprodukt wurde mit
 Isopropanol verrührt, der Niederschlag abfiltriert und i. vac. getrocknet.

Ausbeute: 0.19 g (21% d. Theorie)

10 $C_{28}H_{27}ClN_2O$ (M= 442.980)

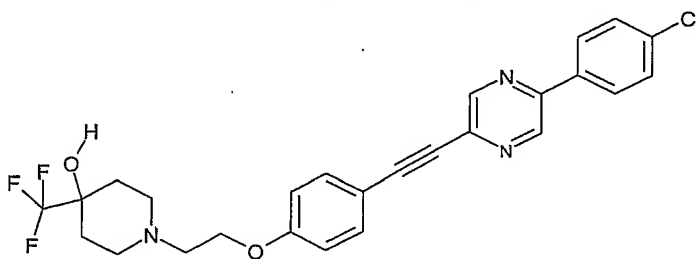
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 443/445 (Cl)

HPLC-MS: 7.26 min (Methode A)

Beispiel 48.1

15 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol



48.1a 5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin

Zu einer Lösung von 8.70 g (174 mmol) 5-Brom-pyrazin-2-ylamin und 7.98 g (156 mmol) 4-
 20 Chlorphenylboronsäure in 150 mL 1,4-Dioxan und 50 mL MeOH wurden 50 mL 2 N Na₂CO₃-
 Lösung und 1.16 g (1.00 mmol) Pd(PPh₃)₄ zugegeben und das Gemisch 2.5 h auf 110°C
 erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde i. vac. eingengt und mit EtOAc verdünnt. Die
 organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.vac.
 eingengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, DCM ->
 25 DCM/MeOH 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.30 g (81% d. Theorie)

$C_{10}H_8ClN_3$ (M= 205.643)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 206/208 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 206/208 (Cl)

HPLC-MS: 7.15 min (Methode G)

30

48.1b 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin

In einem gegen Lichteinfluß geschützten Kolben wurden zu einer Lösung von 4.80 g (23.5 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin in 100 mL Tetrachlorkohlenstoff und 50 mL DCM 4.90 mL (40.0 mmol) tert-Butylnitrit und 7.61 g (30.0 mmol) Iod gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt und dann mit 100 mL Wasser versetzt. Die organische Phase wurde je zweimal mit je 50 mL 10%-iger wässriger Natriumthiosulfat-Lösung und 50 mL Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, über Aktiv-Kohle filtriert und i. vac. eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE \rightarrow PE/EtOAc 8:2) gereinigt.

Ausbeute: 3.40 g (46% d. Theorie)

10 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClIN}_2$ (M= 316.525)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 317/319 (Cl)

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1)

48.1c 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol

15 Unter Argonatmosphäre wurden zu einer mehrfach entgasten Lösung von 535 mg (3.30 mmol) 2-(4-Chlor-phenyl)-5-iod-pyrazin, 950 mg (3.30 mmol) 2-(4-Ethynyl-phenoxy)-ethanol und 0.59 mL (6.00 mmol) Piperidin in 50 mL THF 49 mg (0.06 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ und 11 mg (0.06 mmol) CuI zugegeben und das Gemisch 4 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen. Die Mutterlauge wurde konzentriert, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Acetonitril gewaschen. Die Niederschläge wurden vereinigt.

Ausbeute: 700 mg (67% d. Theorie)

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClIN}_2\text{O}_2$ (M= 350.798)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 351/353 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 351/353 (Cl)

25 R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1)

48.1d Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester

30 Zu einer Lösung von 700 mg (2.00 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethanol und 0.65 mL (7.98 mmol) Pyridin in 20 mL DCM wurden bei RT 0.62 mL (7.98 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das Gemisch anschliessend über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von weiteren 0.33 mL (3.99 mmol) Pyridin und 0.32 mL (4.12 mmol) Methansulfonsäurechlorid im Ultraschallbad wurde das Reaktionsgemisch weitere 2 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit 30 mL DCM verdünnt, die organische Phase abgetrennt, dreimal mit je 60 mL Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.

- 120 -

Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, DCM) gereinigt.

Ausbeute: 600 mg (70% d. Theorie)

$C_{21}H_{17}ClN_2O_4S$ (M= 428.889)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 (Cl)

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, DCM/MeOH 9:1)

48.1e 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol

10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1g ausgehend von 64 mg (0.15 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester und 76 mg (0.45 mmol) 4-Trifluormethyl-piperidin-4-ol hergestellt.

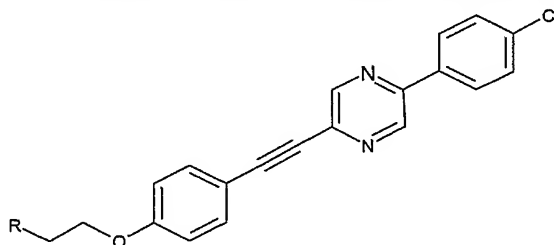
Ausbeute: 33 mg (44 % d. Theorie)

$C_{26}H_{23}ClF_3N_3O$ (M= 501.928)

15 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 502/504 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 502/504

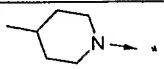
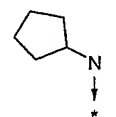
HPLC-MS: 5.25 min (Methode G).

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylester (Beispiel 48.1d) hergestellt:



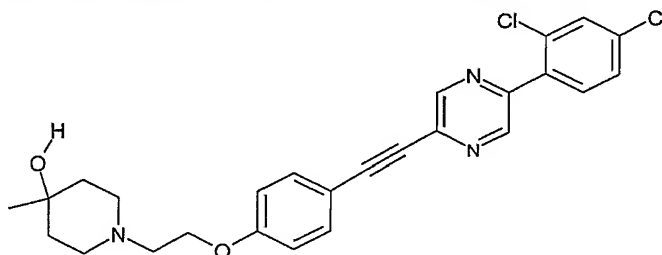
20

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
48.2		36	$C_{26}H_{26}ClN_3O_2$	448/450 [M+H] ⁺	5.0 (G)
48.3		33	$C_{27}H_{28}ClN_3O$	446/448 [M+H] ⁺	5.9 (G)

48.4		54	$C_{26}H_{26}ClN_3O$	432/434 [M+H] ⁺	5.7 (G)
48.5		37	$C_{25}H_{24}ClN_3O$	418/420 [M+H] ⁺	5.8 (G)

Beispiel 48.6

1-(2-{4-[5-(2,4-Dichlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol



5

48.6a 5-(2,4-Dichlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin

Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1a aus 1.74 g (10.0 mmol) 5-Brom-pyrazin-2-ylamin und 1.91 g (10.0 mmol) 2,4-Dichlorphenylboronsäure hergestellt.

Ausbeute: 800 mg (33 % d. Theorie)

10 $C_{10}H_7Cl_2N_3$ (M= 240.088)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 240/242/244 (2 Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 240/242/244 (2 Cl)

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 7:3).

48.6b 2-(2,4-Dichlor-phenyl)-5-iod-pyrazin

15 Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1b aus 800 mg (3.33 mmol) 5-(2,4-Dichlor-phenyl)-pyrazin-2-ylamin hergestellt.

Ausbeute: 450 mg (38 % d. Theorie)

$C_{10}H_5Cl_2IN_2$ (M= 350.970)

ber.: Molpeak (M)⁺: 350/352/354 (2 Cl) gef.: Molpeak (M)⁺: 350/352/354 (2 Cl)

20 R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1).

48.6c 2-(2,4-Dichlor-phenyl)-5-trimethylsilanylethynyl-pyrazin

Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1c aus 450 mg (1.28 mmol) 2-(2,4-Dichlor-phenyl)-5-iod-pyrazin und 0.20 mL (1.41 mmol) Trimethylsilylacetylen hergestellt (wobei Triethylamin als Base verwendet wurde).

25

Ausbeute: 300 mg (73 % d. Theorie)

$C_{15}H_{14}Cl_2N_2Si$ (M= 321.276)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 321/323/325 (2 Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 321/323/325 (2 Cl)

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Cyclohexan/EtOAc 9:1).

5

48.6d 2-(2,4-Dichlor-phenyl)-5-ethinyl-pyrazin

Das Produkt wurde analog Beispiel 1.1c aus 300 mg (0.93 mmol) 2-(2,4-Dichlor-phenyl)-5-trimethylsilanylethinyl-pyrazin hergestellt (30 min bei RT, DCM als Lösungsmittel).

Ausbeute: 180 mg (77 % d. Theorie)

10 $C_{12}H_6Cl_2N_2$ (M= 249.095)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 249/251/253 (2 Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 249/251/253 (2 Cl)

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel, PE/EtOAc 7:3).

48.6e 1-(2-{4-[5-(2,4-Dichlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

15

Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1c aus 180 mg (0.72 mmol) 2-(2,4-Dichlor-phenyl)-5-ethinyl-pyrazin und 260 mg (0.72 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin-4-ol (ZP 15) hergestellt (wobei das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt wurde).

Ausbeute: 16 mg (5 % d. Theorie)

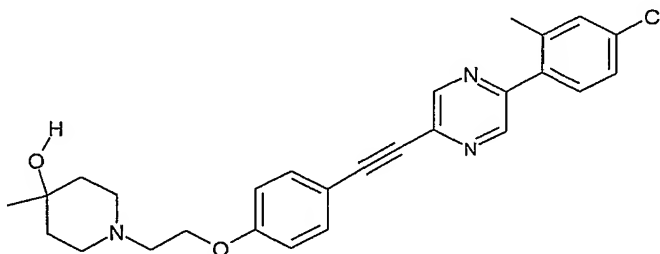
20 $C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_2$ (M= 482.401)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 482/484/486 (2 Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 482/484/486 (2 Cl)

HPLC-MS: 7.5 min (Methode G).

Beispiel 48.7

25 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-pyrazin-2-ylethinyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol



48.7a 5-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-pyrazin-2-ylamin

30 Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1a aus 2.61 g (15.0 mmol) 5-Brom-pyrazin-2-ylamin und 2.56 g (15.0 mmol) 4-Chlor-2-methyl-phenylboronsäure hergestellt.

Ausbeute: 1.70 g (52 % d. Theorie)

$C_{11}H_{10}ClN_3$ (M= 219.670)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 220/222 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 220/222 (Cl)

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, PE/EtOAc 7:3).

5

48.7b 2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-5-iod-pyrazin

Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1b aus 1.70 g (7.74 mmol) 5-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-pyrazin-2-ylamin hergestellt.

Ausbeute: 1.70 g (66 % d. Theorie)

10 $C_{11}H_8ClIN_2$ (M= 330.552)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 331/333 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 331/333 (Cl)

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, PE).

48.7c 2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-5-trimethylsilanylethynyl-pyrazin

15 Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1c aus 1.70 g (5.14 mmol) 2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-5-iod-pyrazin und 0.80 mL (5.66 mmol) Trimethylsilylacetylen hergestellt (wobei Triethylamin als Base verwendet wurde).

Ausbeute: 700 mg (45 % d. Theorie)

$C_{16}H_{17}ClN_2Si$ (M= 300.858)

20 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 301/303 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 301/303 (Cl)

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1).

48.7d 2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-5-ethynyl-pyrazin

Das Produkt wurde analog Beispiel 1.1c aus 700 mg (2.33 mmol) 2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-5-trimethylsilanylethynyl-pyrazin hergestellt (40 min bei RT, DCM als Lösungsmittel).

25 Ausbeute: 200 mg (38 % d. Theorie)

$C_{13}H_9ClN_2$ (M= 228.677)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 229/231 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 229/231 (Cl)

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1).

30

48.7e 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1c aus 200 mg (0.88 mmol) 2-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-5-ethynyl-pyrazin und 316 mg (0.88 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin-4-ol (ZP 15) hergestellt (wobei das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt wurde).

35

Ausbeute: 30 mg (7 % d. Theorie)

$C_{27}H_{28}ClN_3O_2$ (M= 461.983)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464 (Cl)

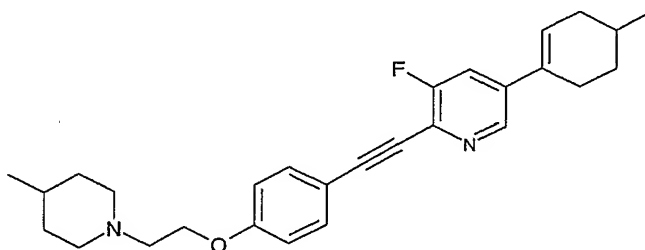
gef.: Molpeak (M+H)⁺: 462/464 (Cl)

HPLC-MS: 5.43 min (Methode G; Zorbax-Bonus).

5

Beispiel 49.1

3-Fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin



10 49.1a 5-Brom-2-[(*tert*-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-3-fluor-pyridin

Das Produkt wurde analog zu Beispiel 48.1c aus 23.4 g (92.0 mmol) 2,5-Dibrom-3-fluor-pyridin und 17.5 ml (92.0 mmol) *tert*-Butyl-ethynyl-dimethyl-silan hergestellt (mit Triethylamin als Base und $PdCl_2(PPh_3)_2$ als Katalysator).

Ausbeute: 23.3 g (81 % d. Theorie)

15 $C_{13}H_{17}BrFNSi$ (M= 314.269)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316 (Br) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 314/316 (Br).

49.1b 1-{6-[(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-5-fluor-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol

20 Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 4.71 g (15.0 mmol) 5-Brom-2-[(*tert*-butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-3-fluor-pyridin in 100 mL Diethylether bei -70°C 9.38 mL (15.0 mmol, 1.6 M) *n*-Butyllithium langsam zugegeben, so dass die Innentemperatur nicht über -65°C stieg. Nach 2 min wurden 1.84 mL (15.0 mmol) 4-Methylcyclohexanon zugegeben und dann das Kältebad entfernt. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und dann mit 50 mL

25 wässriger gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, über Aktiv-Kohle filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wurde in DIPE aufgenommen, im Kältebad abgekühlt und der entstandene Niederschlag (1.4 g) abgesaugt. Die Mutterlauge wurde i.vac. konzentriert und

30 der Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2) gereinigt. Es

wurden weitere 2.1 g erhalten, die mit obigem Niederschlag vereinigt wurden. Das Produkt fiel als cis/trans Gemisch an.

Ausbeute: 3.50 g (67 % d. Theorie)

C₂₀H₃₀FNOSi (M= 347.542)

5 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 348 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 348

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2).

49.1c 2-Ethynyl-3-fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin

10 Zu einer Lösung von 348 mg (1.00 mmol) 1-{6-[(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyl)-ethynyl]-5-fluor-pyridin-3-yl}-4-methyl-cyclohexanol in 15 ml DCM wurden 0.28 mL (2.00 mmol) Triethylamin gegeben und unter Kühlung dann 0.15 mL (2.00 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft. Die Reaktion wurde 2 h bei RT gerührt und dann wurden weitere 0.15 mL (2.00 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben und das Gemisch 1 h bei RT gerührt. Weitere 0.58 mL (4.00 mmol) Triethylamin wurden zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch
15 wurde mit 50 mL Eiswasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Der Rückstand wurde in 25 mL DCM gelöst und mit 315 mg (1.00 mmol) TBAF versetzt. Die Lösung wurde 30 min bei RT gerührt und dann mit Wasser versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

20 Ausbeute: 130 mg (45 % d. Theorie; 75% Gehalt an Produkt)

C₁₄H₁₄FN (M= 215.266)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 216 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 216

25 49.1d 3-Fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1c aus 130 mg (0.60 mmol) 2-Ethynyl-3-fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin und 207 mg (0.60 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin (Beispiel 19.1a) hergestellt (24 bei RT, Triethylamin als Base).

Ausbeute: 15 mg (6 % d. Theorie)

30 C₂₈H₃₃FN₂O (M= 432.573)

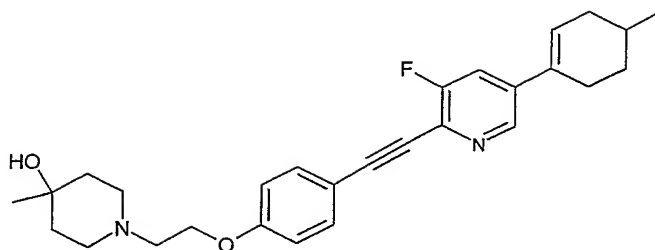
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 433 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 433

HPLC-MS: 5.60 min (Methode H).

Beispiel 49.2

35 1-(2-[4-[3-Fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy]-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol

- 126 -



Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1c aus 130 mg (0.60 mmol) 2-Ethynyl-3-fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin und 217 mg (0.60 mmol) 1-[2-(4-Iod-phenoxy)-ethyl]-4-methyl-piperidin-4-ol (ZP 15) hergestellt (24 bei RT, Triethylamin als Base).

5 Ausbeute: 15 mg (6 % d. Theorie)

$C_{28}H_{33}FN_2O_2$ (M= 448.572)

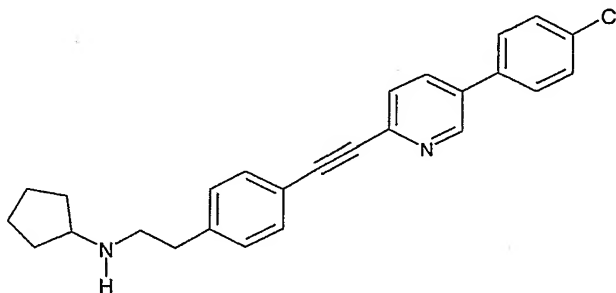
ber.: Molpeak (M+H)⁺: 449

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 449

HPLC-MS: 5.08 min (Methode H).

10 Beispiel 50.1

(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethyl)-cyclopentyl-amin



50.1a 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethanol

Das Produkt wurde analog Beispiel 48.1c aus 1.74 g (8.06 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin und 2.00 g (8.06 mmol) 2-(4-Iod-phenyl)-ethanol hergestellt (24 bei RT, Triethylamin als Base und Acetonitril als Lösungsmittel).

15 Ausbeute: 1.80 g (67 % d. Theorie)

$C_{21}H_{16}ClNO$ (M= 333.811)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 334/336 (Cl)

gef.: Molpeak (M+H)⁺: 334/336 (Cl)

20

50.1b Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethylester

Zu einer Lösung von 167 mg (0.50 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethanol und 0.08 mL (1.00 mmol) Pyridin in 5 mL DCM wurden bei 0 °C 0.06 mL (0.75 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugetropft und das Gemisch anschliessend 1 h bei 0 °C gerührt. 25 Nochmals wurde mit Pyridin (0.08 mL) und Methansulfonsäurechlorid (0.06 mL) versetzt und

- 127 -

1 h bei RT gerührt. Dann wurde mit 0.14 mL (1.00 mmol) Triethylamin versetzt und nach 20 min bei RT mit Eiswasser verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 185 mg (90% d. Theorie)

5 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S}$ (M= 411.902)

ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 412/414 (Cl) gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 412/414 (Cl)

HPLC-MS: 6.27 min (Methode H).

50.1c (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethyl)-cyclopentyl-amin

10 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 1.1g aus 60 mg (0.15 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethylester und 0.03 mL (0.30 mmol) Cyclopentylamin hergestellt (6 h bei 50°C, Kaliumcarbonat als Base).

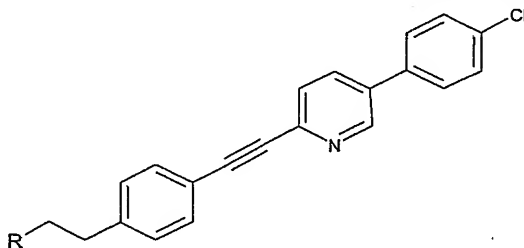
Ausbeute: 20 mg (34 % d. Theorie)

$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$ (M= 400.943)

15 ber.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 401/403 (Cl) gef.: Molpeak $(\text{M}+\text{H})^+$: 401/403 (Cl)

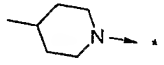
HPLC-MS: 5.0 min (Methode H).

Analog wurden folgende Beispiele ausgehend von Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethylester (Beispiel 50.1b) hergestellt:



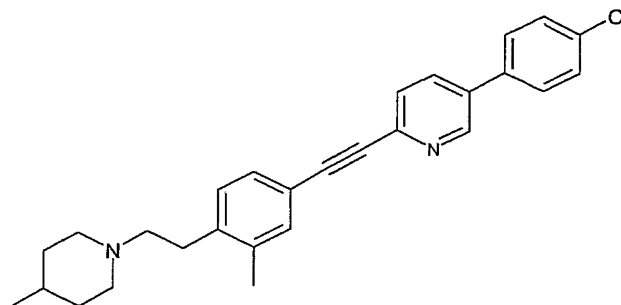
20

Beispiel	R	Ausbeute (%)	Summenformel	Massen- spektrum	Retentionszeit HPLC in min (Methode)
50.2		48	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$	431/433 [M+H] ⁺	7.2 (G)
50.3		64	$\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_2$	429/31 [M+H] ⁺	5.4 (H)

50.4		41	$C_{27}H_{27}ClN_2$	415/417 [M+H] ⁺	5.0 (H)
------	---	----	---------------------	-------------------------------	---------

Beispiel 50.5

5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylethynyl}-pyridin



5

50.5a (4-Brom-2-methyl-phenyl)-essigsäure-tert-butylester

Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Suspension von 145 mg (0.65 mmol) Palladium(II)-acetat und 875 mg (2.22 mmol) 2-Dicyclohexylphosphino-2-(N,N-dimethyl-amino)biphenyl in 40 mL Toluol 39.6 mL (39.6 mmol; 1M in Hexan) Lithium-hexamethyldisilazan gegeben und die Reaktionslösung 10 min bei RT gerührt. Dann wurde auf -10°C gekühlt und mit 3.30 mL (24.5 mmol) Essigsäure-tert-butylester (getrocknet über basischem Alox) versetzt. 4.00 mL (22.2 mmol) 4-Brom-1-iod-2-methyl-benzol wurden schnell bei -10°C hinzugegeben und die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Reaktionslösung mit Wasser und EtOAc verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.0 g (32 % d. Theorie; 45% Gehalt an Produkt gemäss ¹H-NMR) $C_{13}H_{17}BrO_2$ (M= 285.177)

50.5b 2-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-ethanol

Zu einer Lösung von 4.00 g (6.31 mmol) (4-Brom-2-methyl-phenyl)-essigsäure-tert-butylester in 50 mL THF wurden bei -5°C 6.31 mL (6.31 mmol, 1 M Lösung in THF) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung bei dieser Temperatur gerührt. Es wurden nacheinander 0.3 mL Wasser, 0.3 mL 15% wässrige Natronlauge-Lösung und 0.9 mL Wasser zugegeben. Nach

25

Filtration wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel i.vac. entfernt. Weitere Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 8:2).

Ausbeute: 1.02 g (75 % d. Theorie)

5 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}$ (M= 215.087)

ber.: Molpeak (M)⁺: 214/216 (Br) gef.: Molpeak (M)⁺: 214/216 (Br)

R_F-Wert: 0.59 (Kieselgel, PE/EtOAc 8:2).

50.5c 2-(4-Iod-2-methyl-phenyl)-ethanol

10 Das Produkt wurde analog Beispiel 11.1a aus 1.02 g (4.74 mmol) 2-(4-Brom-2-methyl-phenyl)-ethanol hergestellt (wobei keine zweite Zugabe an N,N'-Dimethyl-ethan-diamin erforderlich war).

Ausbeute: 940 mg (76 % d. Theorie)

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{IO}$ (M= 262.088)

15 ber.: Molpeak (M)⁺: 262 gef.: Molpeak (M)⁺: 262

50.5d 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenyl}-ethanol

20 Unter Argonatmosphäre wurden zu einer mehrfach entgasten Lösung von 940 mg (1.79 mmol) 2-(4-Iod-2-methyl-phenyl)-ethanol, 383 mg (1.79 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-ethynyl-pyridin (ZP 13) und 0.52 mL (3.77 mmol) Triethylamin in 8 mL Acetonitril 16 mg (0.02 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ und 4 mg (0.02 mmol) CuI gegeben und das Gemisch über Nacht bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit Acetonitril gewaschen.

Ausbeute: 270 mg (43 % d. Theorie)

$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (M= 347.837)

25 ber.: Molpeak (M+H)⁺: 348/50 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 348/50 (Cl)

HPLC-MS: 6.15 min (Methode H).

50.5e Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenyl}-ethyl ester

30 Das Produkt wurde analog Beispiel 50.1b aus 270 mg (0.78 mmol) 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenyl}-ethanol hergestellt.

Ausbeute: 225 mg (68 % d. Theorie)

$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}$ (M= 425.929)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 426/428

35 HPLC-MS: 6.44 min (Methode H).

50.5f 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylethynyl}-pyridin

Zu einer Lösung von 110 mg (0.26 mmol) Methansulfonsäure-2-{4-[5-(4-chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenyl}-ethylester in 2 mL DMF wurden 0.09 mL (0.77 mmol) 4-Methylpiperidin gegeben und auf 69°C erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung abgekühlt und der entstandene Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 40 mg (36 % d. Theorie)

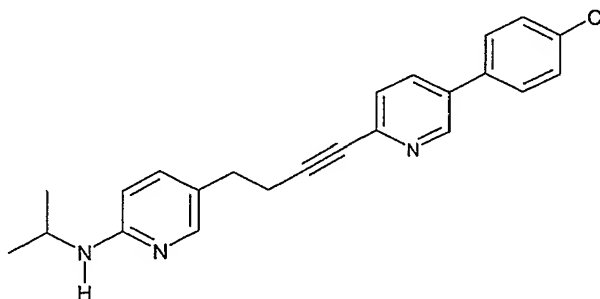
$C_{28}H_{29}ClN_2$ (M= 428.996) $C_{28}H_{29}ClN_2$

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 (Cl) gef.: Molpeak (M+H)⁺: 429/431 (Cl)

10 HPLC-MS: 5.96 min (Methode G).

Beispiel 51.1

(5-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-pyridin-2-yl)-isopropyl-amin



15 51.1a (5-Iod-pyridin-2-yl)-isopropyl-amin

Das Produkt wurde analog Beispiel 11.1a aus 1.83 g (8.51 mmol) (5-Brom-pyridin-2-yl)-isopropyl-amin hergestellt (wobei keine zweite Zugabe an N,N'-Dimethyl-ethan-diamin erforderlich war).

Ausbeute: 1.80 g (81 % d. Theorie)

20 $C_8H_{11}IN_2$ (M= 262.091)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 263 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 263

HPLC-MS: 3.98 min (Methode G).

51.1b 3-(6-Isopropylamin-pyridin-3-yl)-propionaldehyd

25 Ein Gemisch aus 1.80 g (6.87 mmol) (5-Iod-pyridin-2-yl)-isopropyl-amin, 1.40 mL (10.7 mmol) Prop-2-en-1-ol, 1.39 g (16.49 mmol) Natriumhydrogencarbonat, 1.72 g (6.18 mmol) Tetrabutylammonium-chlorid und 46 mg (0.20 mmol) Palladium(II)-acetat in 10 mL DMF wurde unter Argon 20 h bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und EtOAc verdünnt, die organische Phase abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen und
30 über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des Trocken- und Lösungsmittels wurde der Rückstand chromatographisch (Kieselgel, PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 300 mg (23 % d. Theorie)

$C_{11}H_{16}N_2O$ (M= 192.258)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 193 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 193

HPLC-MS: 3.58 min (Methode G).

5

51.1c (5-But-3-ynyl-pyridin-2-yl)-isopropyl-amin

Unter Argonatmosphäre wurden zu einer Lösung von 300 mg (1.57 mmol) 3-(6-Isopropylamin-pyridin-3-yl)-propionaldehyd und 434 mg (3.14 mmol) Kaliumcarbonat in 6 mL MeOH 361 mg (1.88 mmol) (1-Diazo-2-oxo-propyl)-phosphonsäuredi-methylester in 4 mL MeOH gegeben und das Gemisch 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und EtOAc verdünnt, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, diese mit Wasser extrahiert, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.vac. entfernt.

Ausbeute: 220 mg (75 % d. Theorie)

15

$C_{12}H_{16}N_2$ (M= 188.269)

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 189 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 189

HPLC-MS: 4.09 min (Methode G).

51.1d (5-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-pyridin-2-yl)-isopropyl-amin

20 Das Produkt wurde analog zu Beispiel 50.5d aus 100 mg (0.53 mmol) (5-But-3-ynyl-pyridin-2-yl)-isopropyl-amin und 168 mg (0.53 mmol) 5-(4-Chlor-phenyl)-2-iod-pyridin hergestellt (Reinigung durch präparative HPLC-MS).

Ausbeute: 520 mg (54 % d. Theorie)

$C_{23}H_{22}ClN_3$ (M= 375.894)

25

ber.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378 gef.: Molpeak (M+H)⁺: 376/378

HPLC-MS: 5.33 min (Methode G).

Nachfolgend werden Testverfahren zur Bestimmung einer MCH-Rezeptor antagonistischen Aktivität beschrieben. Darüber hinaus können auch weitere dem Fachmann bekannte Testverfahren, beispielsweise über die Inhibition der MCH-Rezeptor vermittelten Hemmung der cAMP-Produktion, wie von Hoogduijn M et al. in "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", Biochem. Biophys. Res Commun. 296 (2002) 698-701 sowie über die biosensorische Messung der Bindung von MCH an den MCH Rezeptor in Gegenwart antagonistischer Substanzen durch Plasmonresonanz, wie von Karlsson OP und Lofas S. in "Flow-Mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled

Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", Anal. Biochem. 300 (2002), 132-138 beschrieben, eingesetzt werden. Weitere Testmethoden auf MCH-Rezeptor antagonistische Aktivität sind in den einleitend genannten Literaturstellen und Patentdokumenten enthalten, deren Beschreibung der Testmethoden hiermit in diese

5 Anmeldung aufgenommen wird.

MCH-1 Rezeptorbindungstest

Methode: MCH Bindung an hMCH-1R transfizierten Zellen

Spezies: Human

10 Testzelle: hMCH-1R stabil-transfiziert in CHO/Galpha16 Zellen

Resultate: IC50 Werte

Membranen aus mit humanem hMCH-1R stabil-transfizierten CHO/Galpha16 Zellen werden mit Hilfe einer Spritze resuspendiert (Nadel 0.6 x 25 mm) und in Testpuffer (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, pH 7.00; 0.1 % Rinderserum-Albumin (Protease-frei), 0.021 %

15 Bacitracin, 1 µg/mL Aprotinin, 1 µg/mL Leupeptin and 1 µM Phosphoramidon) auf eine Konzentration von 5 bis 15 µg/mL verdünnt.

200 Mikroliter dieser Membranfraktion (enthält 1 bis 3 µg Protein) werden für 60 Minuten bei Raumtemperatur mit 100 pM ¹²⁵I-tyrosyl melanine concentrating hormone (¹²⁵I-MCH kommerziell erhältlich von NEN) und steigende Konzentrationen der Testverbindung in einem

20 Endvolumen von 250 Mikroliter inkubiert. Nach der Inkubation wird die Reaktion unter Benutzung eines Zellernters durch 0.5% PEI behandelte Glasfiberfilter (GF/B, Unifilter Packard) filtriert. Die membrangebundene auf dem Filter retenierte Radioaktivität wird anschliessend nach Zugabe von Szintillatorsubstanz (Packard Microscint 20) in einem

25 Die nichtspezifische Bindung ist definiert als gebundene Radioaktivität in Gegenwart von 1 Mikromolar MCH während der Inkubationsperiode.

Die Analyse der Konzentration-Bindungskurve erfolgt unter der Annahme einer Rezeptorbindungsstelle.

Standard:

30 Nichtmarkiertes MCH kompetiert mit markiertem ¹²⁵I-MCH um die Rezeptorbindung mit einem IC50 Wert zwischen 0.06 bis 0.15 nM.

Der KD-Wert des Radioliganden beträgt 0.156 nM.

35 MCH-1 Rezeptor-gekoppelter Ca²⁺ Mobilisierungstest

Methode: Calciummobilisierungstest mit humanem MCH (FLIPR³⁸⁴)

Spezies: Human

- 133 -

Testzellen: Mit hMCH-R1 stabil-transfizierte CHO/ Galpha 16 Zellen
 Resultate: : 1. Messung: % Stimulation der Referenz (MCH 10^{-6} M)
 2. Messung: pKB Wert

Reagentien:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	HEPES Puffer (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecid	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Rinderserum-Albumin (Protease frei)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	Ham's F12	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-Glutamine	(GIBCO)
	Hygromycin B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocin	(Invitrogen)

5

Klonale CHO/Galpha16 hMCH-R1 Zellen werden in Ham's F12 Zellkulturmedium (mit L-Glutamine; BioWhittaker; Cat.Nr.: BE12-615F) kultiviert. Dieses enthält pro 500 mL 10% FCS, 1% PENStrep, 5 mL L-Glutamine (200 mM Stocklösung), 3 mL Hygromycin B (50 mg/mL in PBS) and 1.25 mL Zeocin (100 µg/mL Stocklösung). Einen Tag vor dem Experiment werden die Zellen auf 384-Well-Mikrotiterplatte (schwarzwandig mit durchsichtigem Boden, Hersteller: Costar) in einer Dichte von 2500 Zellen pro Kavität ausplattiert und in dem obenbeschriebenen Medium über Nacht bei 37°C, 5% CO₂ und 95% relativer Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Tag des Experiments werden die Zellen mit Zellkulturmedium, dem 2 mM Fluo-4 and 4.6 mM Probenecid zugesetzt ist, bei 37°C für 45 Minuten inkubiert. Nach der Beladung mit Fluoreszenzfarbstoff werden die Zellen viermal mit Hanks Pufferlösung (1 x HBSS, 20 mM HEPES), welche mit 0.07% Probenecid versetzt ist, gewaschen. Die Testsubstanzen werden in Hanks Pufferlösung, versetzt mit 2.5% DMSO, verdünnt. Die Hintergrundfluoreszenz nicht-stimulierter Zellen wird in Gegenwart von Substanz in der 384-Well-Mikrotiterplatte fünf Minuten nach dem letzten Waschschrift im FLIPR³⁸⁴-Gerät (Molecular Devices; Anregungswellenlänge: 488 nm; Emissionwellenlänge: bandpass 510 bis 570 nm) gemessen. Für die Zellstimulation wird MCH in Hanks Puffer mit 0.1% BSA

10

15

20

verdünnt, 35 Minuten nach dem letzten Waschschrift zur 384-Well-Zellkulturplatte pipettiert und die MCH-stimulierte Fluoreszenz anschliessend im FLIPR³⁸⁴ Gerät gemessen.

Datenanalyse:

- 5 1. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M) ausgedrückt. Diese Messung dient der Identifizierung eines möglichen agonistischen Effektes einer Testsubstanz.
- 10 2. Messung: Die zelluläre Ca^{2+} -Mobilisierung wird als Peak der relativen Fluoreszenz abzüglich Hintergrund gemessen und als Prozentanteil des Maximalsignals der Referenz (MCH 10^{-6}M , Signal wird auf 100% normiert) ausgedrückt. Die EC_{50} -Werte der MCH Dosis-Wirkungskurve mit und ohne Testsubstanz (definierte Konzentration) werden durch das GraphPad Prism 2.01 Kurvenprogramm graphisch ermittelt. MCH-Antagonisten bewirken in der erstellten Graphik eine Rechtsverschiebung der MCH-Stimulationskurve.

15

Die Inhibition wird pKB -Wert ausgedrückt:

$$\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50}(\text{Testsubstanz} + \text{MCH}) / \text{EC}_{50}(\text{MCH}) - 1) - \log c(\text{Testsubstanz})$$

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, einschließlich deren Salze, zeigen in den genannten
- 20 Tests eine MCH-Rezeptor antagonistische Wirkung. Unter Anwendung des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests wird eine antagonistische Aktivität in einem Dosisbereich von etwa 10^{-10} bis 10^{-6} M, insbesondere von 10^{-10} bis 10^{-7} M, erhalten.

- Folgende IC_{50} Werte wurden mit Hilfe des zuvor beschriebenen MCH-1 Rezeptor-Bindungstests bestimmt:
- 25

Verbindung gemäß Beispiel- Nr.	Substanzname	IC_{50} -Wert
1.9	(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopentyl-amin	6.2 nM
22.3	1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl}-4-methyl-piperidin-4-ol	31 nM

Nachfolgend werden Beispiele zu Darreichungsformen beschrieben, worin die Angabe "Wirkstoff" eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen, einschließlich deren Salze bedeutet. Im Falle einer der beschriebenen Kombinationen mit einem oder mehreren weiteren Wirksubstanzen umfasst der Begriff "Wirkstoff" auch die weiteren Wirksubstanzen.

5

Beispiel AKapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

10	Wirkstoff	1.0 mg
	Milchzucker	20.0 mg
	Hartgelatine-kapseln	<u>50.0 mg</u>
		71.0 mg

Herstellungsverfahren:

- 15 Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatine-kapseln abgefüllt.

Beispiel B20 Inhalationslösung für Respimat® mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

	Wirkstoff	1.0 mg
	Benzalkoniumchlorid	0.002 mg
25	Dinatriumedetat	0.0075 mg
	Wasser gereinigt ad	15.0 µl

Herstellungsverfahren:

- Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat®-Kartuschen abgefüllt.

Beispiel CInhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

35 1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1 g
-----------	-------

- 136 -

Natriumchlorid	0.18 g
Benzalkoniumchlorid	0.002 g
Wasser gereinigt ad	20.0 ml

5 Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel DTreibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

10 Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0 mg
Lecithin	0.1 %
Treibgas ad	50.0 µl

15

Herstellungsverfahren:

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

20 Beispiel ENasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0 mg
Natriumchlorid	0.9 mg
25 Benzalkoniumchlorid	0.025 mg
Dinatriumedetat	0.05 mg
Wasser gereinigt ad	0.1 ml

Herstellungsverfahren:

30 Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel FInjektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

35 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5 mg
--------------	------

- 137 -

Glucose	250 mg
Human-Serum-Albumin	10 mg
Glykofurol	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

5

Herstellung:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

10

Beispiel GInjektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	100 mg	
15	Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4		12 mg
	Dinatriumhydrogenphosphat = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$		2 mg
	Natriumchlorid		180 mg
	Human-Serum-Albumin		50 mg
	Polysorbat 80	20 mg	
20	Wasser für Injektionszwecke ad		20 ml

Herstellung:

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (Wfl) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel HLyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

	Wirksubstanz	10 mg
	Mannit	300 mg
	Human-Serum-Albumin	20 mg

35

Herstellung:

- 138 -

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfi auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

5 Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80	20 mg
Mannit	200 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	10 ml

10 Herstellung:

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (Wfi) auflösen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel I

15 Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Lactose	120 mg
Maisstärke	40 mg
20 Magnesiumstearat	2 mg
Povidon K 25	18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässrigen Lösung von

25 Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel J

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

30 Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20 mg
Maisstärke	80 mg
Kieselsäure. hochdispers	5 mg
Magnesiumstearat	2.5 mg

35

Herstellung:

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen.

Beispiel K

5 Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 50 mg

Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad 1700 mg

10 Herstellung:

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel L

15 Injektionslösung mit 10 mg Wirksubstanz pro 1 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 10 mg

Mannitol 50 mg

Human-Serum-Albumin 10 mg

20 Wasser für Injektionszwecke ad 1 ml

Herstellung:

Mannitol in Wasser für Injektionszwecke auflösen (Wfl); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit Wfl auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-

25 Begasung in Ampullen abfüllen.

Patentansprüche

1. Alkin-Verbindung ausgewählt aus der Liste

Nr.	Name
1.1	(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amin
1.2	(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amin
1.3	(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amin
1.4	5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin
1.5	5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-((R)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin
1.6	1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
1.7	1-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-2,2,2-trifluor-ethanol
1.8	1-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-2,2,2-trifluor-ethanon
1.9	(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopentyl-amin
1.10	(3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol
1.11	(3R,4S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol

- 1.12 2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylamino)-2-methyl-propan-1-ol
- 1.13 [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethylamino)-cyclopentyl]-methanol
- 1.14 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-isopropyl-piperidin-4-ol
- 1.15 (1R,3R,5S)-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-3-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 1.16 (1R,3R,5S)-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-3-ethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 1.17 (1R,3S,5S)-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 1.18 (1R,3R,5S)-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 1.19 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-ethyl-piperidin-4-ol
- 2.1 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopropylmethyl-amin
- 2.2 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-dicyclopentyl-amin
- 2.3 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-cyclopropylmethyl-amin
- 2.4 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-cyclopropylmethyl-amin
- 2.5 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-cyclopentylmethyl-amin

- 2.6 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopentylmethyl-amin
- 3.1 2-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amino]-ethanol
- 3.2 3-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amino]-propan-1-ol
- 3.3 3-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amino]-propan-1-ol
- 3.4 2-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-cyclopentylmethyl-amino]-ethanol
- 4.2 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclohexyl-cyclopropylmethyl-amin
- 4.3 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 4.4 1-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-2,2,2-trifluor-ethanol
- 4.5 1-[1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-2,2,2-trifluor-ethanon
- 4.6 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-propyl-amin
- 4.7 (3S,4R)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol
- 4.8 (3R,4S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-3,4-diol
- 4.9 8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-3-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

- 4.10 8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-3-ethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 4.11 exo-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 4.12 endo-8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-3-trifluormethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 4.13 (R)-2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylamino)-propan-1-ol
- 4.14 2-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylamino)-2-methylpropan-1-ol
- 4.15 [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethylamino)-cyclopentyl]-methanol
- 4.16 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-isopropylpiperidin-4-ol
- 4.17 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-ethylpiperidin-4-ol
- 5.1 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-cyclopropylmethyl-amin
- 6.1 3-[(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopropylmethyl-amino]-propan-1-ol
- 7.2 2-[4-(2-Azetidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-5-(4-chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin
- 7.3 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 7.4 8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol

- 7.5 [1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-4-yl]-methanol
- 7.6 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-piperidin-3-ol
- 7.7 (3R,4S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-3,4-diol
- 7.8 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 7.9 1-[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol
- 8.1 [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 8.2 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{4-[2-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-3-methyl-phenylethynyl}-pyridin
- 8.3 5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 8.4 8-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 8.5 1-[(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol
- 8.6 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 9.1 [(S)-1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 9.2 1-[(S)-1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-cyclopropanol

- 9.3 2-{3-Brom-4-[2-((S)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin
- 9.4 1-(2-{2-Brom-4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 9.5 2-{3-Brom-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin
- 9.6 8-(2-{2-Brom-4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol
- 10.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indazol
- 10.2 [(S)-1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indazol-1-yl}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 10.3 1-(2-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-indazol-1-yl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 10.4 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-1-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-1H-indazol
- 11.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-vinyl-phenylethynyl}-pyridin
- 11.2 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-vinyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 11.3 [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-vinyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 11.4 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-vinyl-phenylethynyl}-pyridin
- 12.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-isopropenyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

- 12.2 [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol
- 12.3 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 12.4 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-3-isopropenyl-phenylethynyl}-pyridin
- 12.5 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-isopropenyl-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 13.1 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon
- 13.2 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon
- 13.3 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-hydroxy-4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon
- 13.4 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon
- 13.5 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-hydroxy-4-trifluormethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanon
- 14.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim
- 14.2 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim
- 14.3 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim
- 14.4 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim

- 14.5 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-O-methyl-oxim
- 15.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 15.2 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-((S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 15.3 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 15.4 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(2,6-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 15.5 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(3,5-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-benzaldehyd-oxim
- 16.1 3-Brom-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 17.1 5-(4-Chlor-phenyl)-3-methyl-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 18.1 3-Methyl-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-5-p-tolyl-pyridin
- 19.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-ylamin
- 20.1 {4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-methyl-phenyl}-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin
- 21.1 3-Chlor-5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 21.2 [(S)-1-(2-{4-[3-Chlor-5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol

- 21.3 1-(2-{4-[3-Chlor-5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 22.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-benzo[b]thiophen-5-ylethynyl]-pyridin
- 22.2 ((S)-1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl}-pyrrolidin-2-yl)-methanol
- 22.3 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl}-4-methyl-piperidin-4-ol
- 22.4 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-benzo[b]thiophen-2-ylmethyl}-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 23.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[3-(4-methyl-piperidin-1-yl)-propyl]-phenylethynyl}-pyridin
- 24.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethyl-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- 25.1 4-(6-{4-[2-(4-Methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-benzaldehyd
- 26.1 1-[5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenyl]-ethanol
- 27.1 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-ethanol
- 28.1 {5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-thiophen-3-yl}-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-amin
- 29.1 5-(4-Difluormethyl-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 30.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-benzylamin

- 31.1 N-(5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-acetamid
- 32.1 6-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-4-methyl-2-(4-methyl-piperidin-1-ylmethyl)-chinolin
- 33.1 5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenol
- 34.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-propoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- 34.2 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-ethoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- 35.1 5-(4-Chlor-phenyl)-2-[3-isopropoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethoxy)-phenylethynyl]-pyridin
- 36.1 (3-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-propyl)-4-methyl-piperidin
- 37.1 (S)-2-({4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenylamino}-methyl)-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester
- 38.1 2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-N,N-diethyl-benzamid
- 39.1 cis-4-Methyl-1-(6-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-cyclohexanol
- 40.1 trans-4-Methyl-1-(6-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-cyclohexanol
- 41.1 1-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-2-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenyl}-2,2,2-trifluor-ethanol
- 42.1 {4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethyl-amin

- 43.1 (5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-methyl-amin
- 44.1 (5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin-3-yl)-dimethyl-amin
- 45.1 5-(4-Methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin
- 46.1 N'-{5-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-pyridin-2-yl}-N,N-bis-cyclopropylmethyl-ethan-1,2-diamin
- 47.1 4-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-1-cyclopropylmethyl-piperidin-4-ol
- 48.1 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-trifluormethyl-piperidin-4-ol
- 48.2 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 48.3 2-(4-Chlor-phenyl)-5-{4-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyrazin
- 48.4 2-(4-Chlor-phenyl)-5-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyrazin
- 48.5 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-cyclopentyl-amin
- 48.6 1-(2-{4-[5-(2,4-Dichlor-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 48.7 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-2-methyl-phenyl)-pyrazin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 49.1 3-Fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethoxy]-phenylethynyl}-pyridin

- 49.2 1-(2-{4-[3-Fluor-5-(4-methyl-cyclohex-1-enyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 50.1 (2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethyl)-cyclopentyl-amin
- 50.2 1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenyl}-ethyl)-4-methyl-piperidin-4-ol
- 50.3 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4,4-dimethyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylethynyl}-pyridin
- 50.4 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylethynyl}-pyridin
- 50.5 5-(4-Chlor-phenyl)-2-{3-methyl-4-[2-(4-methyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-phenylethynyl}-pyridin
- 51.1 (5-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-yl]-but-3-ynyl}-pyridin-2-yl)-isopropyl-amin

einschließlich deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5

2. Alkin-Verbindung ausgewählt aus der Liste

- | Nr. | Name |
|-----|---|
| 4.1 | [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol |
| 7.1 | [(S)-1-(2-{4-[5-(4-Chlor-phenyl)-3-fluor-pyridin-2-ylethynyl]-phenoxy}-ethyl)-pyrrolidin-2-yl]-methanol |

einschließlich deren Salze.

3. Physiologisch verträgliche Salze der Alkin-Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2.
4. Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach Anspruch 1
5 oder 2 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 3 neben gegebenenfalls einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen.
5. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2
10 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 3 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
6. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder
15 eines Salzes gemäß Anspruch 3 zur Beeinflussung des Essverhaltens eines Säugetiers.
7. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder
20 eines Salzes gemäß Anspruch 3 zur Reduzierung des Körpergewichts und/ oder zum Verhindern einer Zunahme des Körpergewichts eines Säugetiers.
8. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder
25 eines Salzes gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels mit MCH-Rezeptor antagonistischer Aktivität.
9. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder
30 eines Salzes gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erscheinungen und/oder Krankheiten, die durch MCH verursacht werden oder mit MCH in einem anderen kausalen Zusammenhang stehen, geeignet ist.
- 35 10. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur

Prophylaxe und/oder Behandlung von metabolischen Störungen und/oder Essstörungen, insbesondere von Adipositas, Bulimie, Bulimie nervosa, Cachexia, Anorexie, Anorexie nervosa und Hyperphagia, geeignet ist.

5

11. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von mit Adipositas einhergehenden Krankheiten und/oder Störungen, insbesondere von Diabetes, besonders Typ II Diabetes, diabetischen Komplikationen, einschließlich diabetischer Retinopathie, diabetischer Neuropathie, diabetischer Nephropathie, Insulin-Resistenz, pathologischer Glukosetoleranz, Encephalorrhagie, Herzinsuffizienz, Herzkreislauferkrankungen, insbesondere Arteriosklerose und Bluthochdruck, Arthritis und Gonitis geeignet ist.

10

15

12. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Hyperlipidämie, Cellulitis, Fettakkumulation, maligner Mastocytose, systemischer Mastocytose, emotionalen Störungen, Affektivitätsstörungen, Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Fortpflanzungsstörungen, sexuellen Störungen, Gedächtnisstörungen, Epilepsie, Formen der Dementia und hormonelle Störungen geeignet ist.

20

25

13. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder eines Salzes gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Miktionsstörungen, wie beispielsweise Harninkontinenz, überaktiver Harnblase, Harndrang, Nykturie, Enuresis, geeignet ist.

30

14. Verwendung mindestens einer Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/oder eines Salzes gemäß Anspruch 3 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Abhängigkeiten und/oder Entzugssymptomen geeignet ist.

35

15. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung oder eines Arzneimittels gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 4, 5 und 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege mindestens eine Alkin-Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder ein Salz gemäß Anspruch 3 in einen oder mehrere inerte
5 Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

16. Arzneimittel, enthaltend

10 einen ersten Wirkstoff, der aus den Alkin-Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 und/ oder den Salzen gemäß Anspruch 3 ausgewählt ist, sowie

einen zweiten Wirkstoff, der aus der Gruppe ausgewählt ist bestehend aus Wirkstoffen zur Behandlung von Diabetes, Wirkstoffen zur Behandlung diabetischer
15 Komplikationen, Wirkstoffen zur Behandlung von Adipositas, vorzugsweise anderen als MCH-Antagonisten, Wirkstoffen zur Behandlung von Bluthochdruck, Wirkstoffen zur Behandlung von Hyperlipidemia, einschließlich Arteriosklerose, Wirkstoffen zur Behandlung von Arthritis, Wirkstoffen zur Behandlung von Angstzuständen und Wirkstoffen zur Behandlung von Depressionen,

20

neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

25